

1                   **SEGURANÇA CLÍNICA DO TRATAMENTO COM LINCOMICINA,**  
2                   **ADMINISTRADA VIA ORAL EM TILÁPIA DO NILO (*Oreochromis niloticus*)<sup>1</sup>**

3                   *(CLINICAL SAFETY OF ORAL LINCOMYCIN TREATMENT IN NILE TILAPIA*  
4                   *(*Oreochromis niloticus*)*

5                   **C. C. COSTA<sup>1</sup>, S. L. OLIVEIRA<sup>1</sup>, M. F. ARACATI<sup>1</sup>, L. F. RODRIGUES<sup>1</sup>, H. J.**  
6                   **MONTASSIER<sup>2</sup>, M. A. A. BELO<sup>1,3\*</sup>**

7  
8                   <sup>1</sup> Department of Preventive Veterinary Medicine – São Paulo State University (FCAV-  
9                   UNESP), 14884-900, Jaboticabal/SP, Brazil.

10                   <sup>2</sup> Department of Veterinary Pathology – São Paulo State University (FCAV-UNESP), 14884-  
11                   900, Jaboticabal/SP, Brazil.

12                   <sup>3</sup> Laboratory of Animal Pharmacology and Toxicology, Brazil University (UB), 13690-000,  
13                   Descalvado/SP, Brazil.

14                   camilacarlino@hotmail.com, susana.luporini@hotmail.com, mayumiaracati@hotmail.com  
15                   leticiafranchinr@gmail.com, helio.montassier@unesp.br, maabelo@hotmail.com  
16  
17

18                   \*Corresponding author – Prof. Marco Antonio de Andrade Belo. 950 Hilario da Silva Passos  
19                   Avenue, Descalvado, São Paulo State, Brazil, ZipCode13690-000, Phone number:  
20                   +550193593-8500  
21

22                   **RESUMO:** A lincomicina é um antimicrobiano de amplo espectro atuando contra bactérias  
23                   gram-positivas, amplamente utilizada na medicina veterinária. Em peixes existem apenas dados  
24                   limitados *in-vitro*, necessitando assim, de delineamento de protocolos terapêuticos eficazes para  
25                   seu uso em organismos aquáticos. Desse modo, objetivou-se avaliar a segurança clínica do  
26                   tratamento com lincomicina, administrada por via oral em tilápias, por meio da avaliação  
27                   hematológica, bioquímica e índice somático hepático, renal e esplênico. Foram utilizadas 136  
28                   tilápias (±100g), distribuídas aleatoriamente em 17 tanques (100L de água, n=8) para constituir

29 as repetições dos diferentes tratamentos: T0 (grupo controle, não tratado com lincomicina); T1,  
30 T2, T3 (tratados com 10, 20 e 40mg/kg<sup>-1</sup> de p.v. de lincomicina, respectivamente) e T4 padrão  
31 fisiológico (valores de referência). Oito animais foram amostrados por tratamento em 4  
32 períodos: 2, 4 e 8 dias pós-tratamento (DPT) com lincomicina, e um grupo que foi tratado por  
33 8 dias com o fármaco e após isso tratado apenas com ração comercial até o 12º dia (período de  
34 recuperação). Tilápias tratadas com lincomicina não tiveram diferença na avaliação  
35 hematológica e leucocitária, no índice somático hepático, renal e esplênico, entretanto,  
36 apresentaram um aumento transitório nos valores de ALT, AST, colesterol, triglicérides e  
37 creatinina, que retornaram aos níveis normais após o período de recuperação (12DPT).  
38 Ademais, foram observados um incremento nos níveis de proteína total, albumina e globulina  
39 nos animais tratados. Conclui-se que embora tenha ocorrido algumas alterações transitórias ao  
40 decorrer do experimento, a lincomicina apresenta boa margem de segurança clínica nas doses  
41 de 10, 20 e 40mg/Kg<sup>-1</sup> p.v para tilápia do Nilo.

42

43 **PALAVRAS-CHAVE:** Antimicrobiano, Aquicultura, Ciclídeos, Inocuidade, Peixes  
44 Teleósteos

45

46

47 **SUMMARY**

48

49

50 **KEY-WORDS:**

51

52

53

54

55

## INTRODUÇÃO

56 O setor de pesca e aquicultura é cada vez mais reconhecido por sua essencial contribuição  
57 para a segurança alimentar e nutrição global no século XXI (FAO, 2022). A aquicultura  
58 brasileira tem crescido nos últimos anos e se posiciona cada vez mais como um importante setor  
59 do agronegócio (OLIVEIRA et al., 2022). A produção de Tilápia apresenta excelente potencial

60 de produção e expansão, visando à geração de proteína animal de qualidade e rápido  
61 desenvolvimento (CARNEIRO et al., 2022). Considerada a espécie de maior potencial para  
62 aquicultura, a tilápia se destaca por diversas características: o crescimento e desenvolvimento  
63 rápido, resistente a baixas temperaturas, capacidade de se adaptar em diferentes sistemas de  
64 produção entre outros (VALERIO & DELÉO RODRIGUES, 2021).

65 As infecções bacterianas são as causas mais significativas e uma das principais razões  
66 que contribuem para enormes perdas anuais, avaliadas em bilhões de dólares americanos na  
67 indústria de piscicultura. Particularmente, as bactérias oportunistas representam uma grave  
68 ameaça para a aquicultura (REDA et al., 2022).

69 De acordo com 86<sup>o</sup> sessão geral da comissão internacional da OIE (Organização Mundial  
70 de Sanidade Animal) em 2018, foi atualizada a lista de antimicrobianos de importância na  
71 medicina veterinária, a lincomicina apresenta significativo potencial para uso em peixes, no  
72 entanto, necessita de delineamento de protocolos terapêuticos eficazes para seu uso em  
73 organismos aquáticos (OIE, 2021).

74 A lincomicina é um antibiótico lincosamida de amplo espectro que é especificamente  
75 ativo contra bactérias gram-positivas (SPÍŽEK & ŘEZANKA, 2017). As lincosamidas inibem  
76 a síntese de proteínas bacterianas ligando-se à subunidade 50S do ribossomo, que se liga  
77 preferencialmente ao rRNA 23S da subunidade 50S (PYÖRÄLÄ et al., 2014). O efeito  
78 bactericida ou bacteriostático depende da concentração do fármaco no local da infecção e da  
79 sensibilidade do organismo infectado (KHAN et al., 2022). Porém, em peixes, apenas dados  
80 *in-vitro* limitados estão disponíveis (REVINA et al., 2017) e em tilápia do Nilo pouco se sabe  
81 sobre a sua ação, necessitando assim de delineamento de protocolos terapêuticos eficazes para  
82 seu uso em organismos aquáticos. Desse modo, o objetivo do estudo foi avaliar a segurança  
83 clínica da lincomicina, administrada por via oral em tilápias do Nilo (*Oreochromes niloticus*).

84

85

## MATERIAL E MÉTODOS

86  
87

### 88 **Peixes e Acondicionamento**

89       Foram utilizadas 136 tilápias (*O. niloticus*), pesando  $\pm$  100g, acondicionados em 17  
90 tanques (n=8), com capacidade de 100 L de água cada, abastecidos com água corrente  
91 desprovida de cloro, proveniente de poço artesiano com vazão de 1 L/min. Após o transporte  
92 para os tanques, os peixes foram aclimatados durante 15 dias, tempo necessário para que a  
93 concentração plasmática de cortisol e a osmolaridade retornassem a níveis basais. Nos  
94 primeiros três dias de aclimação, foi adicionado NaCl na concentração de 6,0 g/L em cada  
95 tanque favorecendo o equilíbrio hidroeletrólítico dos peixes (CARNEIRO & URBINATI,  
96 2001). A qualidade da água foi determinada duas vezes por dia (no momento de alimentação),  
97 temperatura e concentração de oxigênio dissolvido, medido pelo dispositivo YSI, modelo 55, e  
98 o pH e condutividade elétrica pelo dispositivo YSI, modelo 63. Todos os procedimentos  
99 experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Animais da UNESP/FCAV protocolo  
100 nº 5639/22.

101

### 102 **Experimental Design**

103       As tilápias foram distribuídas aleatoriamente em 17 tanques (100L de água, n=8) para  
104 constituir as repetições dos diferentes tratamentos: T0 (grupo controle, não tratado com  
105 lincomicina); T1, T2, T3 (tratados com 10, 20 e 40mg/kg<sup>-1</sup> de p.v. de lincomicina,  
106 respectivamente) e T4 padrão fisiológico (valores de referência).

107       Para avaliar as possíveis alterações fisiológicas dos animais ocasionadas pela  
108 lincomicina, 8 animais de todos os grupos (T0, T1, T2, T3), exceto padrão fisiológico, foram  
109 tratados por 8 dias com lincomicina, após esse período, foi administrado por mais 4 dias apenas  
110 ração comercial, sem adição de óleo vegetal e lincomicina, denominado período de

111 recuperação, totalizando 12 dias de análise. Foram amostrados 8 animais por tratamento em 4  
112 períodos: 2, 4 e 8 dias pós-tratamento (DPT) e após 12º dia (período de recuperação).

113

#### 114 **Padronização da Ração com Adição da Lincomicina**

115 A ração comercial extrusada contendo 32% proteína bruta, 6% extrato etéreo, 5,5% fibra  
116 bruta e 12% matéria mineral (Nutripiscis - Empresa Presence) foi utilizada para compor as  
117 dietas experimentais das tilápias. A alimentação foi realizada duas vezes ao dia (9h e 17h), com  
118 administração de 2% da biomassa dos tanques. Para o preparo das dietas, diariamente a ração  
119 foi pesada proporcionalmente ao peso médio das tilápias de cada tanque. Em seguida, foi  
120 adicionado a lincomicina (Lincomicin 300: Labyes do Brasil Ltda nas doses de 10, 20 e 40  
121 mg/kg<sup>-1</sup> p.v e homogeneizado em 2% de óleo vegetal, compondo as dietas de T1, T2 e T3  
122 respectivamente. Para padronização das dietas e balanço nutricional, foi adicionado 2% de óleo  
123 vegetal à dieta do grupo controle (T0).

124

#### 125 **Anestesia dos Peixes**

126 As tilápias foram anestesiadas por imersão em solução aquosa de benzocaína na  
127 proporção de 1:10.000 para coleta de sangue e 1:500 no momento da eutanásia. A benzocaína  
128 foi diluída em álcool 98° (0,1 g/mL), completando o volume para 1L (WEDEMEYER, 1970).  
129 Inicialmente foi realizado pré-anestesia, em que o nível de água dos tanques foi baixado até um  
130 volume de 10L adicionando-se 0,1g de benzocaína já diluída em álcool 98°. Logo após, cada  
131 peixe foi transferido para um recipiente contendo 1L de água com 0,1g de benzocaína, ambos  
132 os procedimentos foram realizados em aeração para minimizar estresse ocasionado pela  
133 manipulação. Após paralização de movimentos do opérculo, o peixe foi retirado e realizado a  
134 coleta de sangue. Por fim, o animal foi transferido para outro recipiente contendo 0,5g de  
135 benzocaína diluída em 1L de água para eutanásia.

136

**137 Análise hematológica**

138 Oito peixes por tratamento (um tanque para cada tratamento), após serem anestesiados,  
139 foram coletados cerca dois mL de amostras de sangue pelo vaso caudal de cada animal aos 2,  
140 4, 8 e 12 dias após tratamento (DPT), foram aliqüotadas em dois conjuntos: uma seringa  
141 revestida de heparina (5000 UI) e outra sem heparina, para obtenção de plasma e soro,  
142 respectivamente. Durante a troca de seringas (com e sem heparina), não foi retirado a agulha  
143 do vaso, para que não tivesse perda de sangue. O hemograma foi realizado por hemocitômetro  
144 (câmara de Neubauer) e solução de Natt e Herrick (1952) na proporção 1:100 v:v). O  
145 hematócrito foi determinado pela técnica de centrifugação do microhematócrito. Já a  
146 hemoglobina circulante, utilizando-se reagente de Rabkin's para leitura em comprimento de  
147 onda de 540nm e os valores de volume corpuscular médio (VCM) foram obtidos pelo cálculo  
148  $VCM = (HT/HE)*100$  e concentração hemoglobina corpuscular média (CHCM) pelo cálculo  
149  $CHCM = (HG/HT)*100$ .

150 A contagem diferencial de leucócitos foram realizadas em extensões sanguíneas com a  
151 contagem de 200 células, estabelecendo o percentual de cada tipo celular de interesse, após  
152 coloração prévia das extensões com May-Grünwald Giensa Wrigth (BELO et al., 2013).

153

**154 Avaliação bioquímica sérica**

155 Amostras de sangue de peixes sem anticoagulante foram centrifugadas a 10.000 rpm por  
156 5 minutos a 4°C para obtenção de soro e determinação de proteína total, albumina, globulina  
157 (relação proteína total – albumina) fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST),  
158 alanina aminotransferase (ALT), creatinina, triglicerídeos e colesterol, usando um analisador  
159 bioquímico semiautomático (Model LabQuest® - Bioplus Company) e a glicemia dos peixes  
160 foi determinada usando o aparelho Accu-Chek Performa.

161

## 162 **Avaliação do Índice Somático Hepático, Renal e Esplênico**

163 Após 2, 4, 8 e 12 dias de tratamento, as tilápias foram submetidas a eutanásia por imersão  
164 em solução aquosa de benzocaína (1:500) até o aprofundamento do plano anestésico e perda  
165 completa dos movimentos operculares. Em seguida, pesadas e dissecadas por um corte  
166 longitudinal ventral, do ânus ao opérculo; outro do ânus até a cabeça seguindo a linha lateral e  
167 um terceiro passando pela nadadeira peitoral. Esta dissecação permitiu ampla visão de todos os  
168 órgãos. Para avaliação morfométrica de acordo com Weibel et al. (1969), foram coletados  
169 fígado, rim caudal, rim cranial, e baço das tilápias, os quais foram pesados para expressar os  
170 índices somático hepático, renal e esplênico, calculado pelo formula: Índice somático = peso  
171 do órgão X 100/peso corporal.

172

## 173 **Análises estatísticas**

174 O desenho experimental para avaliação da segurança clínica foi inteiramente  
175 randomizado em esquema fatorial 4 x 4 (quatro tratamentos: 10, 20, 40 e controle X e quatro  
176 períodos de avaliação: 2, 4, 8 e 12 DPT). As análises de variância para comparar os diferentes  
177 grupos experimentais foram realizadas utilizando o procedimento GLM (General Linear  
178 Model) do programa SAS, versão 9.3 (Statistical Analysis Software, 2012). Diferenças  
179 significativas ( $P < 0.05$ ) foram estimadas com base no teste de Tukey ao nível de confiança de  
180 95%, de acordo com Snedecor e Cochran (1984).

181

182

## **RESULTADOS**

183

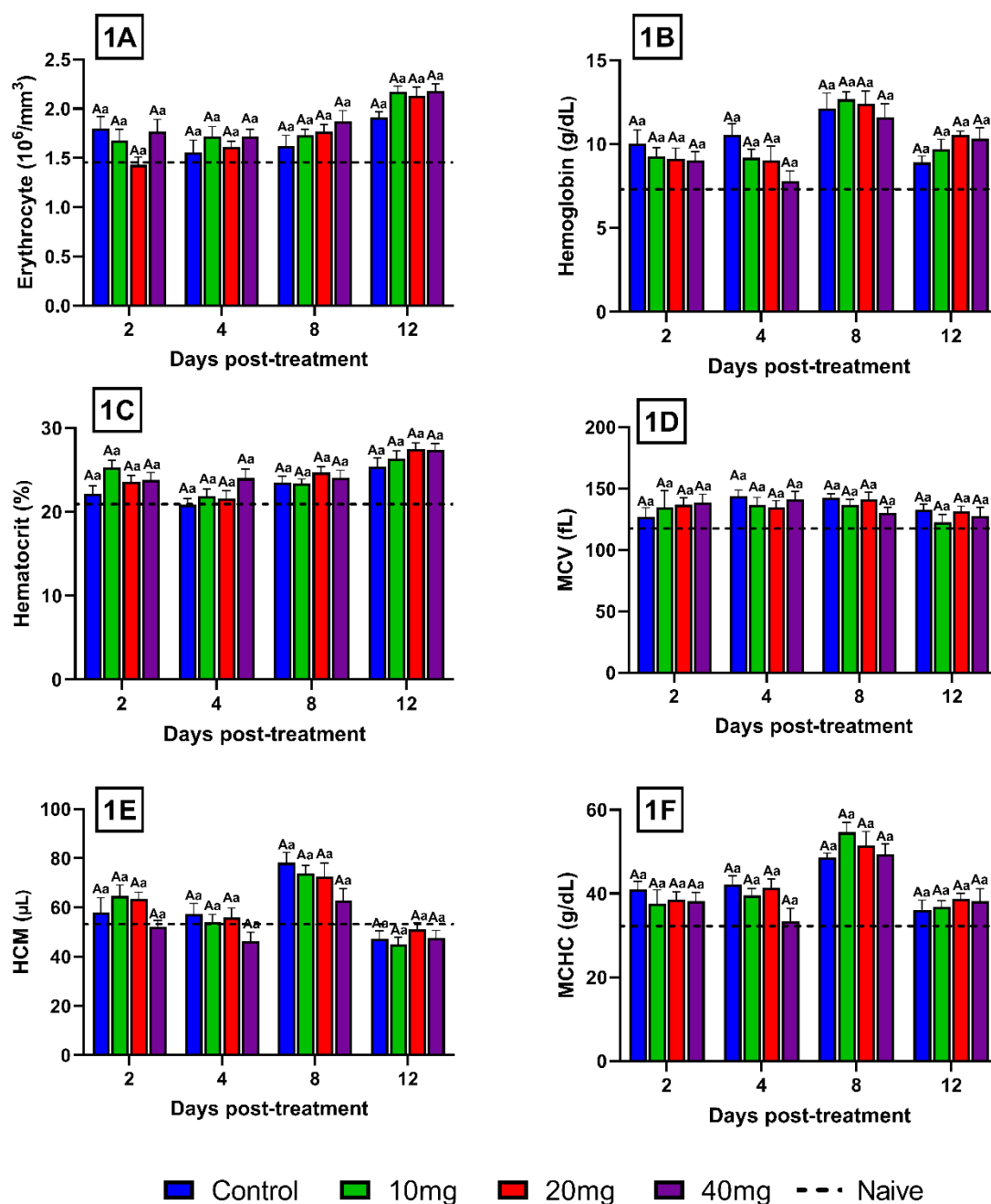
### 184 **Análises Hematológicas**

185

186

Tilápias tratadas com lincomicina não apresentaram nenhuma alteração significativa ( $P > 0,05$ ) entre as diferentes concentrações administradas do fármaco, assim como, não

187 apresentaram alteração ao longo do tempo quanto ao número de eritrócitos, concentração de  
 188 hemoglobina, porcentagem de hematócrito bem como os cálculos de VCM, HCM e CHCM  
 189 (Figura 1).



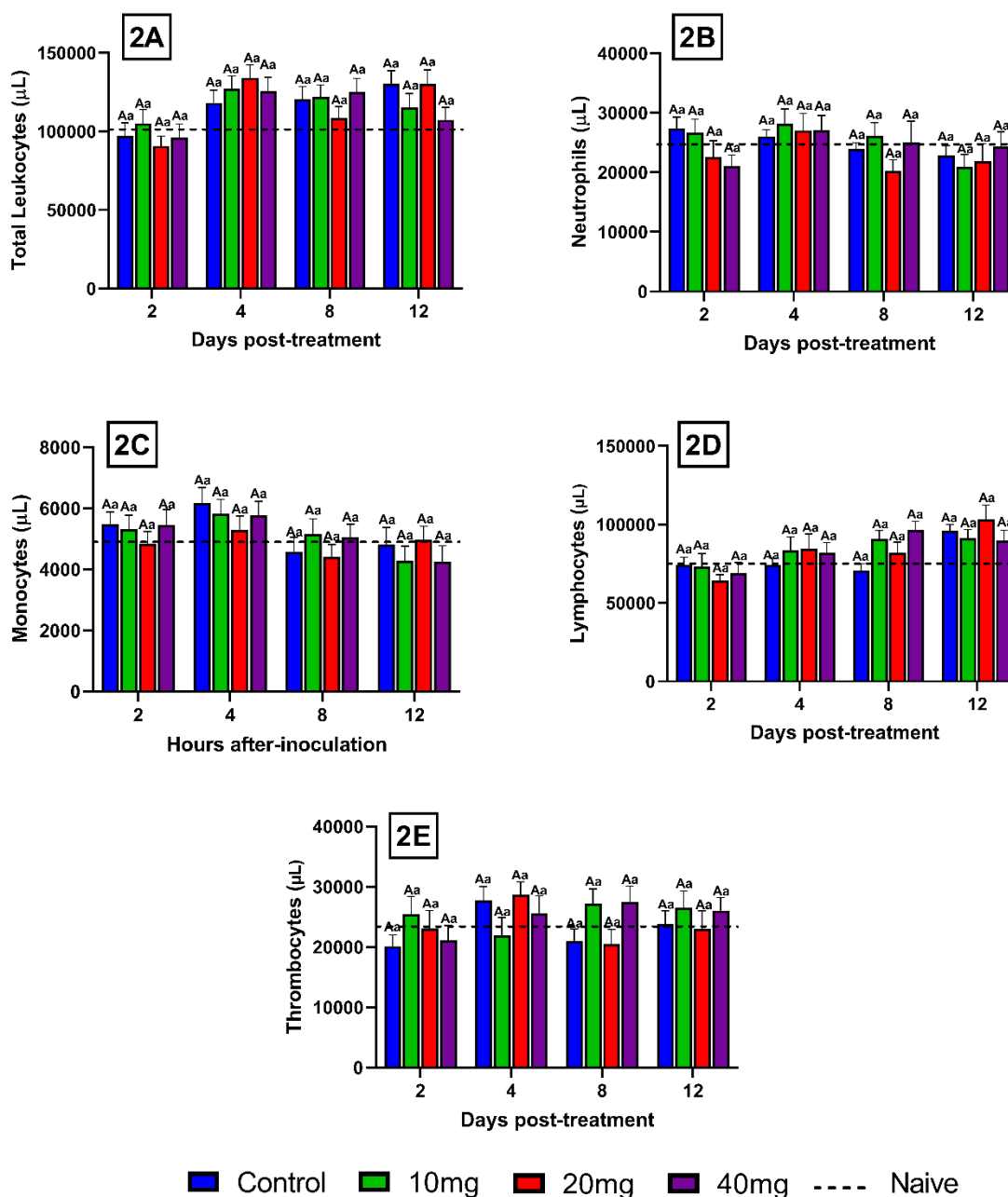
190

191 **Figure 1.** Hematological analysis of tilapia treated with lincomycin. Means (n=8) followed by the same letter do  
 192 not differ by Tukey's test (P<0.05). A: Erythrocyte; B: Hemoglobin; C: Hematocrit; D: Mean Corpuscular Volume  
 193 (MCV); E: Mean Corpuscular Hemoglobin; F: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (CHCM). Capital  
 194 letters compare the different treatments within each experimental day, lowercase letters compare the evolution of  
 195 each treatment between the different experimental days.



196  
197  
198  
199  
200  
201

A avaliação do perfil leucocitário (Figura 2) demonstrou que tilápias tratadas com lincomicina não apresentaram nenhuma alteração significativa ( $P > 0,05$ ) nos leucócitos totais, bem como na contagem diferencial de neutrófilos, monócitos, linfócitos e trombócitos.



202  
203  
204  
205  
206

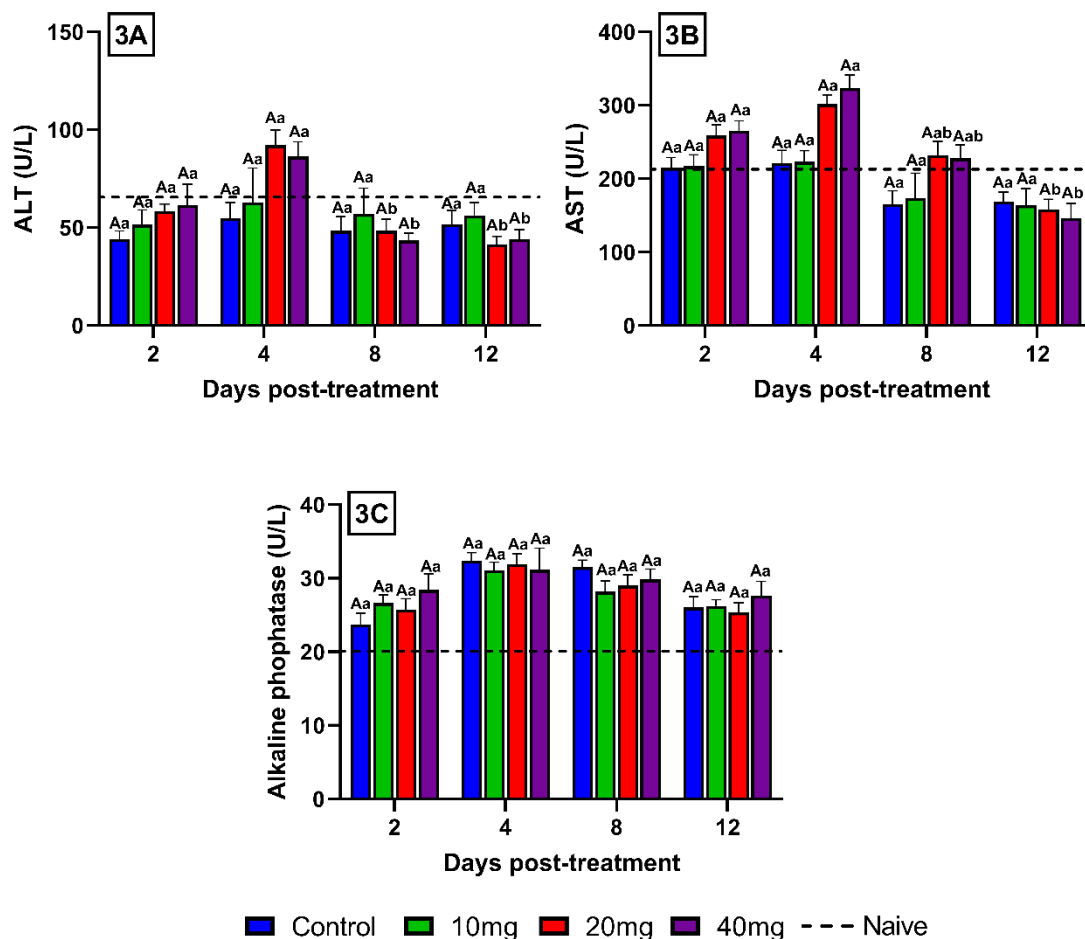
**Figure 2.** Leukocyte analysis of tilapia treated with lincomycin. Means (n=08) followed by the same letter do not differ by Tukey's test ( $P < 0.05$ ). A: Total Leukocytes Erythrocyte; B: Neutrophils; C: Monocytes; D: Lymphocytes;

207 E: Thrombocytes. Capital letters compare the different treatments within each experimental day, lowercase letters  
 208 compare the evolution of each treatment between the different experimental days.

209

### 210 **Análise bioquímica sérica**

211 Na avaliação da citotoxicidade hepática, as tilápias tratadas com lincomicina não  
 212 tiveram alterações significativas de fosfatase alcalina. No entanto, os níveis séricos de ALT e  
 213 AST foram maiores nos animais tratados com 20 e 40 mg de lincomicina 2DPT, sendo  
 214 intensificado 4DPT, em comparação aos animais tratados com 10mg e grupo controle (Figura  
 215 3). Embora, tenha-se observado que esses valores séricos de ALT e AST foram regredindo ao  
 216 longo do tempo.



217

218

219 **Figure 3.** Mean values ( $\pm$  Standard error) observed in the analysis of serum enzymatic activity of A: Alanine  
 220 aminotransferase (ALT); B: Aspartate aminotransferase (AST); C: Alkaline phosphatase (FA) from tilapia treated

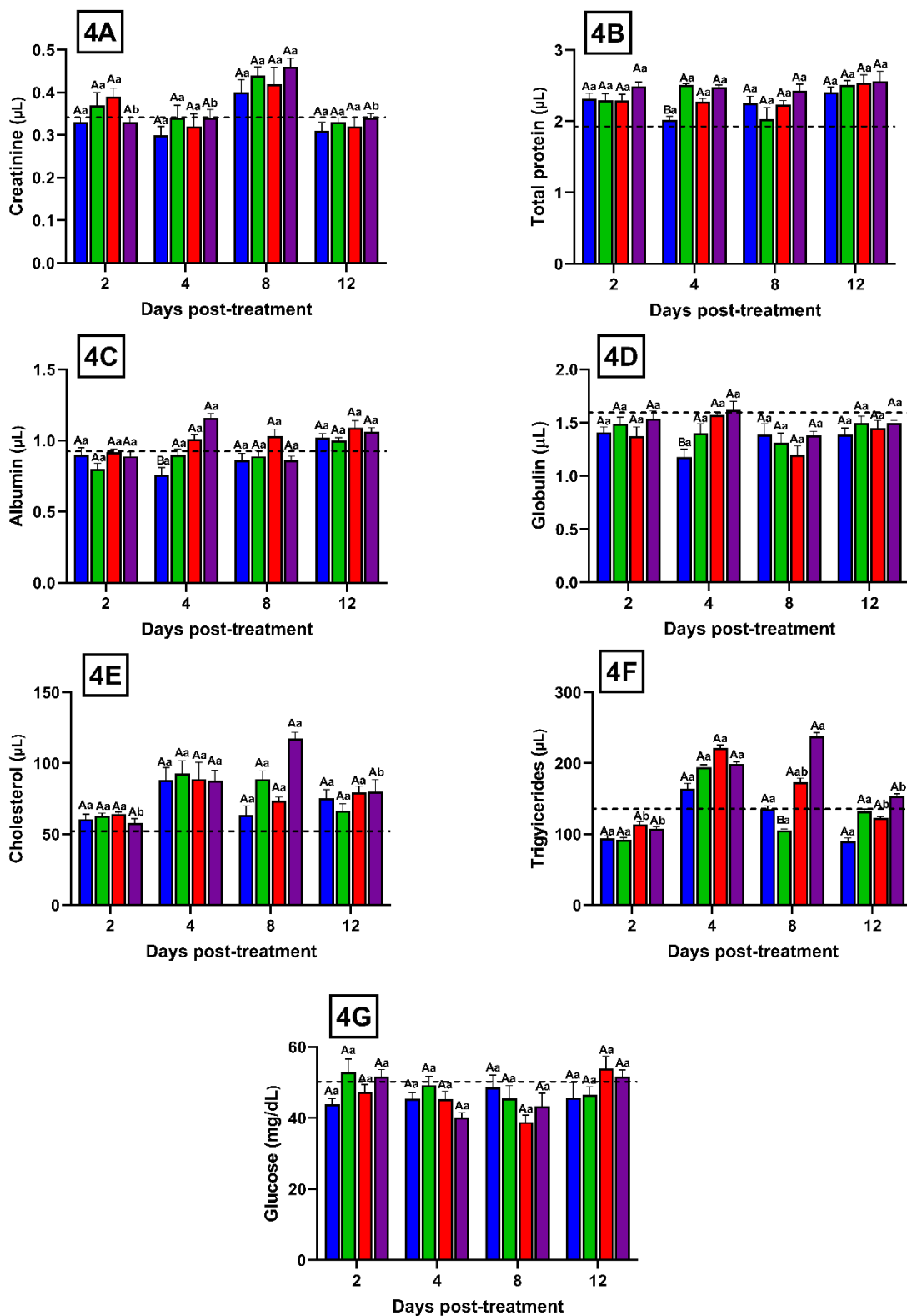
221 with lincomycin. Means (n=8) followed by the same letter did not differ by Tukey's test ( $P<0.05$ ). Capital letters  
222 compare the different treatments within each experimental day, lowercase letters compare the evolution of each  
223 treatment between the different experimental days.

224

225         Na avaliação da funcionalidade hepática e renal, verificou-se aumento transitório nos  
226 valores séricos de triglicerídeos, colesterol e creatinina em tilápias tratadas com 40 mg de  
227 lincomicina 8DPT, porém, após o período de recuperação, os valores retornaram aos níveis  
228 normais (Figura 4). Os resultados revelaram que tilápias tratadas com lincomicina apresentaram  
229 aumento dos níveis séricos de proteína total, albumina e, conseqüentemente, de globulinas  
230 4DPT, quando comparados ao grupo controle. Na avaliação da glicemia, não foi observado  
231 diferença significativa entre os peixes submetidos aos diferentes tratamentos.

232

233



■ Control ■ 10mg ■ 20mg ■ 40mg --- Naive

234

235 **Figure 4.** Analysis of creatinine, total protein, albumin, globulin, cholesterol, triglycerides and glucose of tilapia  
 236 treated with lincomycin. Means (n=8) followed by the same letter do not differ by Tukey's test (P<0.05). Capital

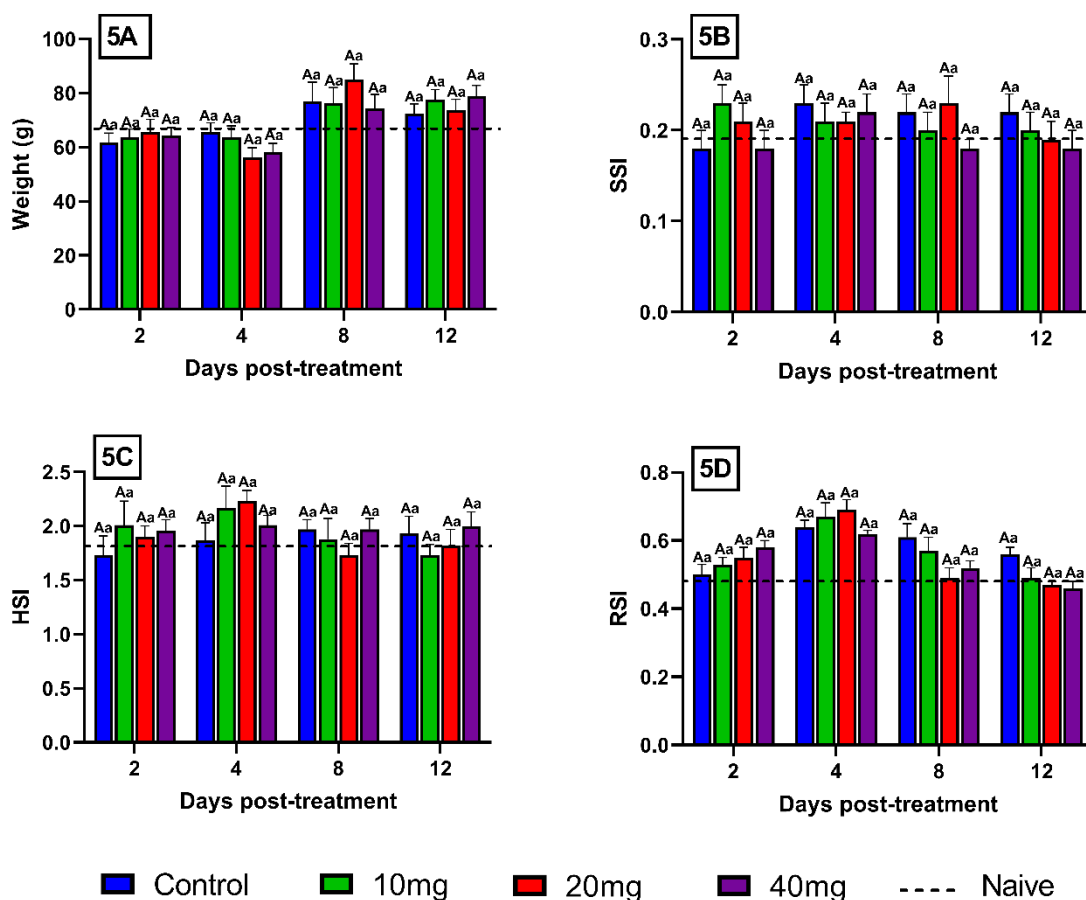
237 letters compare the different treatments within each experimental day, lowercase letters compare the evolution of  
 238 each treatment between the different experimental days.

239

## 240 Análise do Índice Somático Hepático, Renal e Esplênico

241 Na avaliação do peso juntamente com a análise somática do baço, fígado e rim, não foram  
 242 observadas alterações significativas nos animais dos diferentes tratamentos e no grupo controle (Figura  
 243 5).

244



245

246

247 **Figure 5.** Somatic evaluation of spleen, liver and kidney of tilapia treated with lincomicina. Hepatic somatic index  
 248 (HSI), splenic somatic index (SSI) and renal somatic index (RSI). Means (n=8) followed by the same letter do not  
 249 differ by Tukey's test ( $P < 0.05$ ). Capital letters compare the different treatments within each experimental day,  
 250 lowercase letters compare the evolution of each treatment between the different experimental days.

251

252

253

## DISCUSSÃO

254 As análises hematológicas são comumente usadas para avaliar a saúde e o bem-estar dos  
255 peixes na aquicultura, na prática veterinária e na pesquisa científica (WITESKA et al., 2022;  
256 FAZIO, 2019). Tilápias tratadas com lincomicina não apresentaram nenhuma alteração na  
257 avaliação hematológica e leucocitária, estes resultados estão de acordo com os encontrados no  
258 tratamento de suínos em crescimento por Harvey et al., (1995), onde a administração da  
259 lincomicina não resultou em alteração significativa nestes parâmetros. Costa et al. (2022) e  
260 Oliveira et al. (2022) não observaram diferença entre os parâmetros hematológicos em estudo  
261 da segurança clínica com zileuton e doxiciclina, respectivamente, em tilápias do Nilo. Em  
262 contrapartida, Amer et al. (2017) em estudos avaliando administração oral de lincomicina em  
263 ratos, constatou diminuição significativa no número de eritrócitos, concentração de  
264 hemoglobina e porcentual de hematócrito, porém, foi administrado diariamente por 21 dias uma  
265 dose de 500 mg/kg. Possivelmente essa diferença observada entre os resultados, ocorre pela  
266 diferença de concentração do fármaco e dias de tratamento, onde no presente estudo, a maior  
267 dose administrada foi de 40mg/kg<sup>-1</sup> e por no máximo 8 dias.

268 Estudos avaliando administração oral de Lincomicina em ratos (AMER, 2017) e em  
269 beagles (GRAY et al., 1964), também observaram incremento transitório de ALT e AST, tendo  
270 seus valores retornado aos níveis basais. Essa elevação pode ser atribuída ao aumento da  
271 degradação metabólica do fármaco nos hepatócitos, tendo à liberação dessas enzimas do  
272 citoplasma para a circulação sanguínea após ruptura da membrana plasmática ou dano celular  
273 (OYENIRAN et al., 2021).

274 Existem poucos dados sobre a influência dos antimicrobianos nos índices bioquímicos  
275 do soro de peixes e os que foram publicados até o momento estão focados principalmente nos  
276 efeitos da oxitetraciclina, amoxicilina e doxiciclina (BOJARSKI et al., 2020; MORAES, 2018;  
277 OLIVEIRA et al., 2022) com poucas informações sobre o uso da lincomicina em tilápias.

278 De acordo com Jwad et al. (2015), a lincomicina pode apresentar efeitos nocivos na  
279 hematologia e nas características bioquímicas do sangue, podendo interferir nas funções  
280 hepáticas e renais. No estudo houve aumento transitório de triglicérides e colesterol na dose de  
281 40mg, possivelmente devido a função hepática estar prejudicada, afetando temporariamente o  
282 metabolismo dessas enzimas, de modo que seus valores retornaram aos níveis normais, estando  
283 dentro dos intervalos de referência previamente registrados para tilápias em condições normais  
284 de saúde (MAUEL et al., 2007; HRUBEC et al., 2000). Estudo avaliando a administração oral  
285 de lincomicina em ratos (AMER et al., 2017) também observou esse aumento.

286 O nível de creatinina é um indicador da função renal, portanto, o aumento significativo  
287 do seu teor no soro após a administração de lincomicina observada no estudo, pode ser atribuída  
288 ao comprometimento temporário da capacidade funcional renal, que podem causar danos  
289 oxidativos nos túbulos renais, ou provavelmente devido ao efeito deste antibiótico químico na  
290 taxa de produção de creatinina, o que leva a aumentar sua biossíntese (JWAD et al., 2015),

291 Além disso, o tratamento com lincomicina resultou em aumento de proteína total,  
292 albumina e de globulinas. Fortuoso et al. (2019) observou variação semelhante, quando avaliou  
293 monolaurato de glicerol na dieta de frangos de corte, podendo sugerir que a lincomicina possa  
294 ter auxiliado nos mecanismos de defesa das tilápias, podendo ser observado melhora na resposta  
295 imune desta espécie avaliada. De acordo com Zhang et al. (2019) proteínas séricas, albumina e  
296 globulina desempenham papéis importantes nas respostas imunes. Acredita-se que os aumentos  
297 nos níveis séricos de proteína, albumina e globulina estejam associados a uma resposta imune  
298 inata mais forte em peixes.

299 Os índices de órgãos são parâmetros relevantes na análise de avaliação de segurança  
300 porque representam o estado de desenvolvimento do órgão em animais (KLAN et al., 2022).  
301 Tilápias tratadas com lincomicina não apresentaram alterações nos índices somáticos dos  
302 órgãos hepático, renal e esplênico, semelhantes aos resultados observados por Oliveira et al.

303 (2022) em que tilápias tratadas não tiveram diferença em relação ao peso do órgão peso do  
304 animal em estudo da segurança clínica da doxiciclina. Resultado similar também foi observado  
305 por Dobšíková et al. (2013) que avaliou a oxitetraciclina nos índices biométricos em carpa  
306 comum (*Cyprinus carpio L.*).

307 Embora tenham sido observadas alterações transitórias nas enzimas hepática e renais nas  
308 doses mais elevadas de lincomicina, tilápias tratadas não apresentaram alterações nos  
309 parâmetros hematológico, juntamente, com a não observância de alterações comportamentais e  
310 de sinais clínicos, permitindo assim inferir que a lincomicina administrada por via oral em  
311 tilápias, nas doses de 10, 20 e 40mg/Kg<sup>-1</sup> p.v. demonstrou boa margem de segurança clínica.

312

313

#### AGRADECIMENTOS

314 O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de  
315 Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – 88887.641211/2021-00

316

317

#### REFERÊNCIAS

318

319 AMER, S. A. et al. ADVERSE EFFECTS OF LINCOMYCIN AND SPECTINOMYCIN  
320 IN RATS. **Mansoura Veterinary Medical Journal**, v. 18, n. 1, p. 503-519, 2017.

321 BELO, M. A. A. et al. Haematological response of curimbas *Prochilodus lineatus*,  
322 naturally infected with *Neoechinorhynchus curemai*. **Journal of fish biology**, v. 82, n. 4, p.  
323 1403-1410, 2013.

324 BOJARSKI, B.; KOT, B.; WITESKA, M. Antibacterials in aquatic environment and their  
325 toxicity to fish. **Pharmaceuticals**. v.13, n. 8, p. 189, 2020.

326 CARNEIRO, C. J., Brum, A. L., Thesing, N. J., & Prochnow, D. A. Cadeia produtiva da  
327 piscicultura: um olhar para a evolução da tilapicultura no Brasil. **Revista Perspectiva**, v.46,  
328 n.175., p. 25-34, 2022.



329 CARNEIRO, P. C. F.; URBINATI, Elisabeth Criscuolo. Salt as a stress response  
330 mitigator of matrinxã, *Brycon cephalus* (Günther), during transport. **Aquaculture Research**,  
331 v. 32, n. 4, p. 297-304, 2001.

332 COSTA, C., OLIVEIRA, S., ARACATI, M., RODRIGUES, L., COLTURATO, L.,  
333 MONTASSIER, H., & BELO, M. (2022). CLINICAL SAFETY OF TREATMENT WITH  
334 ZILEUTON, 5-LOX INHIBITOR, DURING ACUTE INFLAMMATORY REACTION IN  
335 NILE TILAPIA (*Oreochromis niloticus*). **Ars Veterinaria**, v. 38, n.1, p. 23-30, 2022.

336 DOBŠÍKOVÁ, R.; BLAHOVÁ, J.; MIKULÍKOVÁ, I.; MODRÁ, H.; PRÁŠKOVÁ, E.;  
337 SVOBODOVÁ, Z.; ... SIWICKI, A. K. The effect of oyster mushroom  $\beta$ -1.3/1.6-D-glucan and  
338 oxytetracycline antibiotic on biometrical, haematological, biochemical, and immunological  
339 indices, and histopathological changes in common carp (*Cyprinus carpio* L.). **Fish & shellfish**  
340 immunology. v. 35, n. 6, p. 1813-1823, 2013.

341 FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). O Estado Mundial da  
342 Pesca e Aquicultura 2022 (SOFIA). [https://www.fao.org/3/cc0461en/online/sofia/2022/world-](https://www.fao.org/3/cc0461en/online/sofia/2022/world-fisheries-aquaculture.html)  
343 [fisheries-aquaculture.html](https://www.fao.org/3/cc0461en/online/sofia/2022/world-fisheries-aquaculture.html). Acessado 25 de maio de 2022.

344 FAZIO, Francesco. Fish hematology analysis as an important tool of aquaculture: a  
345 review. **Aquaculture**, v. 500, p. 237-242, 2019.

346 FORTUOSO, B. F.; DOS REIS, J. H.; GEBERT, R. R.; BARRETA, M.; GRISS, L. G.;  
347 CASAGRANDE, R. A.; ... DA SILVA, A. S. Glycerol monolaurate in the diet of broiler  
348 chickens replacing conventional antimicrobials: Impact on health, performance and meat  
349 quality. **Microbial pathogenesis**. v. 129, p. 161-167, 2019.

350 GRAY, J. E.; PURMALIS, A.; FEENSTRA, E. S. Animal toxicity studies of a new  
351 antibiotic, lincomycin. *Toxicology and Applied Pharmacology*. v. 6, n. 4, p. 476-496, 1964.

352 HARVEY, Roger B. et al. Influence of the antibiotics lincomycin and tylosin on  
353 aflatoxicosis when added to aflatoxin-contaminated diets of growing swine. **Journal of**  
354 **veterinary diagnostic investigation**, v. 7, n. 3, p. 374-379, 1995.

355 HRUBEC, T. C., CARDINALE, J. L., & SMITH, S. A. Hematology and plasma  
356 chemistry reference intervals for cultured tilapia (*Oreochromis hybrid*). **Veterinary clinical**  
357 **pathology**, v. 29, n. 1, p. 7-12, 2000.

358 Jwad, S. M., Abbas, B., & Jaffat, H. S. Study of the protective effect of vitamin C plus E  
359 on lincomycin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Research Journal of Pharmacy and*  
360 *Technology*, v. 8, n.2, p. 177, 2015.

361 Khan, E. A., Ma, J., Xiaobin, M., Jie, Y., Mengyue, L., Hong, L., ... & Liu, A. Safety  
362 evaluation study of lincomycin and spectinomycin hydrochloride intramuscular injection in  
363 chickens. **Toxicology Reports**, 9, 204-209, 2022.

364 MAUEL, M. J., MILLER, D. L., & MERRILL, A. L. Hematologic and plasma  
365 biochemical values of healthy hybrid tilapia (*Oreochromis aureus* × *Oreochromis nilotica*)  
366 maintained in a recirculating system. **Journal of zoo and wildlife medicine**, v. 38, n. 3, p. 420-  
367 424, 2007.

368 MORAES, A. C. Eficácia terapêutica, segurança clínica e ecotoxicológica da amoxicilina  
369 por via intramuscular para o tratamento de estreptococose em tilápias do Nilo. 2017. 87f. Tese  
370 (Doutorado em Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista - FCAV, Jaboticabal,  
371 2017.

372 NATT, Michael P.; HERRICK, Chester A. A new blood diluent for counting the  
373 erythrocytes and leucocytes of the chicken. **Poultry Science**, v. 31, n. 4, p. 735-738, 1952.

374 OLIVEIRA, M. A., SILVA FILHO, A. S., ANDRADE, S. P., DE OLIVEIRA, W. C. M.,  
375 DE CASTRO, W. J. R., FERRAZ, A. P. F., ... & DE ARAÚJO, F. E. Gestão do Agronegócio

376 Pesqueiro: Importância do setor para o Brasil. **Research, Society and Development**, 11(7),  
377 e39511729974-e39511729974, 2022.

378 OLIVEIRA, S., COSTA, C., CONDE, G., ARACATI, M., RODRIGUES, L., SILVA, I.,  
379 ... & BELO, M. SAFETY OF ORAL DOXYCYCLINE TREATMENT IN NILE TILAPIA,  
380 *Oreochromis niloticus*. **Ars Veterinaria**, v.38, n.3, p. 127-138, 2022.

381 OYENIRAN, D. O.; SOGBANMU, T. O.; ADESALU, T. A. Antibiotics, algal  
382 evaluations and subacute effects of abattoir wastewater on liver function enzymes, genetic and  
383 haematologic biomarkers in the freshwater fish, *Clarias gariepinus*. **Ecotoxicology and**  
384 **environmental safety**. v. 212, p. 111982, 2021.

385 PYÖRÄLÄ, S., BAPTISTE, K. E., CATRY, B., VAN DUIJKEREN, E., GREKO, C.,  
386 MORENO, M. A., ... & TÖRNEKE, K. Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: use and  
387 development of antimicrobial resistance. **The Veterinary Journal**, v.200, n. 2, p. 230-239,  
388 2014.

389 Reda, R. M., El-Murr, A., Abd Elhakim, Y., & El-Shahat, W. *Aeromonas veronii*  
390 detection in Egyptian fish farms with summer tilapia mortality outbreaks and the role of formic  
391 acid in limiting its spread. **Aquaculture Research**, v. 53, n. 3, p. 940-956, 2022.

392 REVINA, O., AVSEJENKO, J., CIRULE, D., & VALDOVSKA, A. Antimicrobial  
393 resistance of *Aeromonas* spp. isolated from the sea trout (*Salmo trutta* L.) in Latvia. Res. **Rural**  
394 **Dev**, 1, 271-275, 2017.

395 SAS- Statistical Analysis Software - SAS. System for Microsoft Windows: release 9.3.  
396 Cary: 2012.

397 SNEDECOR, George Waddel; COCHRAN, William G. **Statistical Methods**. Iowa State  
398 University Press. Ames. 1984.

399 SPÍŽEK, JAROSLAV; ŘEZANKA, TOMÁŠ. Lincosamides: Chemical structure,  
400 biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. **Biochemical pharmacology**,  
401 v. 133, p. 20-28, 2017.

402 VALERIO, L.; DELÉO RODRIGUES, A. . TILAPICULTURA: perspectivas e produção  
403 em tanques-rede. **Revista Interface Tecnológica**, [S. l.], v. 18, n. 2, p. 487–499, 2021. DOI:  
404 10.31510/infa.v18i2.1260. Disponível em:  
405 <https://revista.fatectq.edu.br/interfacetecnologica/article/view/1260>. Acesso em: 1 nov. 2022.

406 WEDEMEYER, Gary. Stress of anesthesia with MS 222 and benzocaine in rainbow trout  
407 (*Salmo gairdneri*). **Journal of the Fisheries Board of Canada**, v. 27, n. 5, p. 909-914, 1970.

408 WEIBEL, E.R.; STAUBLI, W.; GNAGI, H.R.; HESS, F.A. Correlated morphometric and  
409 biochemical studies on the liver cell. **Journal of Cell Biology**, p.68-91, 1969.

410 Witeska, M., Kondera, E., Ługowska, K., & Bojarski, B. (2022). Hematological methods  
411 in fish—Not only for beginners. **Aquaculture**, 547, 737498.

412 ZHANG, D.; GAO, Y.; KE, X.; YI, M.; LIU, Z.; HAN, X.; ... LU, M. *Bacillus velezensis*  
413 LF01: in vitro antimicrobial activity against fish pathogens, growth performance enhancement,  
414 and disease resistance against streptococcosis in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). **Applied**  
415 **Microbiology and Biotechnology**. v. 103, n. 21. P. 9023-9035, 2019.

416