

Ganho de peso, consumo de ração e histologia de órgãos de leitões alimentados com rações contendo baixos níveis de fumonisina B₁¹

Pollyana C.M.C. Souto², Leandra N.Z. Ramalho³, Fernando S. Ramalho³, Mayra C. Gregorio², Keliani Bordin², Anne-Marie Cossalter⁴, Isabelle P. Oswald⁴ e Carlos A.F. Oliveira^{2*}

ABSTRACT- Souto P.C.M.C., Ramalho L.N.Z., Ramalho F.S., Gregorio M.C., Bordin K., Cossalter A.M., Oswald I.P. & Oliveira C.A.F. 2015 [**Weight gain, feed consumption and histology of organs from piglets fed rations containing low levels of fumonisin B₁.**] Ganho de peso, consumo de ração e histologia de órgãos de leitões alimentados com rações contendo baixos níveis de fumonisina B₁. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 35(5):451-455. Departamento de Engenharia de Alimentos, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Av. Duque de Caxias Norte, 225, Pirassununga, SP 13635-900, Brazil. E-mail: carlosaf@usp.br

Fumonisin B₁ (FB₁) is a secondary metabolite produced mainly by *Fusarium verticillioides* in several types of foods, particularly corn, which is the basis for composition of feed for several domestic animals. FB₁ is particularly toxic to pigs, being the clinical manifestations evident in animals exposed to high concentrations of FB₁ in the diet (generally above 30mg/kg). However, there are few studies on the effects of FB₁ on pigs fed rations containing low concentrations of fumonisin, which are most probably found under field conditions. The aim of the study was to evaluate the effects of a 28-day exposure of piglets to low levels of FB₁ in the feed on the weight gain, feed consumption, organ weights and histological aspects of the spleen, liver, lungs, kidneys and heart. Twenty-four pigs were assigned into 4 experimental groups and fed diets containing 0mg (control), 3.0mg, 6.0mg or 9.0mg FB₁/kg diet. The different diets did not affect (P>0.05) the weight gain or the weight of organs examined. There were no macroscopic or histological lesions in the spleen, liver, kidneys and heart. However, histological lesions were found in the lungs from all animals fed rations containing fumonisin, hence indicating that none of the FB₁ levels used in the experiment could be considered as safe for piglets. Further studies on the mechanisms of toxic action of FB₁ in pigs are needed, particularly under conditions of prolonged exposure to low contamination levels in the diet.

INDEX TERMS: Fumonisin B₁, FB₁, low levels, swine, toxic effects, mycotoxicosis.

¹ Recebido em 8 de maio de 2015.

Aceito para publicação em 27 de maio de 2015.

² Departamento de Engenharia de Alimentos, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo (FZEA/USP), Campus Pirassununga, Av. Duque de Caxias Norte 225, Pirassununga, SP 13635-900, Brasil. E-mails: pollyanasouto@gmail.com, mayra.carraro@gmail.com, kelianibordin@gmail.com; *Autor para correspondência: carlosaf@usp.br

³ Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP/USP), Campus Ribeirão Preto, Av. Bandeirantes 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP 14049-900, Brasil. E-mails: lramalho@fmrp.usp.br, framalho@fmrp.usp.br

⁴ Institute National de la Recherche Agronomique (INRA), UR66, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, 180, Chemin de Tournefeuille, Toulouse, France. E-mails: anne-marie.cossalter@toulouse.inra.fr, ioswald@toulouse.inra.fr

RESUMO.- A fumonisina B₁ (FB₁) é um metabólito secundário produzido principalmente por *Fusarium verticillioides* em diversos tipos de alimentos, principalmente o milho, o qual constitui a base para composição de rações para várias espécies de animais domésticos. A FB₁ é particularmente tóxica para suínos, cujas manifestações clínicas são evidentes em animais expostos a altas concentrações de FB₁ na ração (em geral, acima de 30mg/kg). No entanto, são escassos os estudos sobre os efeitos da FB₁ em suínos alimentados com rações contendo baixas concentrações de fumonisininas, as quais são mais prováveis de serem encontradas em condições de campo. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da exposição de leitões a baixos níveis de FB₁ na ra-

ção, durante 28 dias, sobre o ganho de peso, consumo de ração, peso relativo de órgãos e aspectos histológicos do baço, fígado, pulmões, rins e coração. Vinte e quatro leitões foram distribuídos em 4 grupos experimentais e alimentados com rações contendo 0mg (controle), 3,0mg, 6,0mg ou 9,0mg FB_1 /kg de ração. As diferentes dietas não afetaram ($P>0,05$) o ganho de peso e nem o peso relativo dos órgãos analisados. Não foram constatadas lesões macroscópicas ou histopatológicas no baço, fígado, rins e coração. No entanto, foram observadas lesões histopatológicas nos pulmões de todos os suínos alimentados com rações contaminadas com fumonisinas, indicando que nenhum dos níveis de FB_1 usados no experimento poderia ser considerado como seguro para suínos. São necessários novos estudos sobre os mecanismos de ação tóxica da FB_1 em suínos, sobretudo em condições de exposição prolongada a baixos níveis de contaminação na ração.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Fumonisina B_1 , FB_1 , níveis baixos, suínos, efeitos tóxicos, micotóxicos.

INTRODUÇÃO

Os fungos filamentosos produzem uma grande diversidade de metabólitos secundários, como pigmentos, antibióticos, fitotoxinas além de compostos tóxicos, denominados micotoxinas (Diaz 2005). Os fungos produtores de micotoxinas predominam em regiões com climas tropicais e subtropicais, tendo em vista que o desenvolvimento fúngico é favorecido pelas condições ambientais, principalmente pela temperatura e umidade, em substratos variados (Dilkin 2002). Cereais e sementes oleaginosas são frequentemente afetadas por micotoxinas durante a colheita, armazenamento e processamento, ocasionando perdas econômicas devido à contaminação de produtos agrícolas e a perda de produtividade animal (Sabino 1996).

Entre as micotoxinas mais frequentemente encontradas no Brasil, destacam-se as fumonisinas B_1 (FB_1), B_2 (FB_2) e B_3 (FB_3), as quais são produzidas principalmente por *Fusarium verticillioides* e *Fusarium proliferatum* (Diaz 2005). Estas micotoxinas ocorrem fundamentalmente no milho e em alimentos à base de milho, sendo a FB_1 a mais tóxica, representando 70-80% do total de fumonisinas produzidas em culturas de laboratório ou em milho naturalmente contaminado (Cawood et al. 1991, Binder et al. 2007). A contaminação de matérias primas alimentares e rações com fumonisinas, tem sido associada a várias doenças que podem afetar a saúde de animais domésticos, sendo extremamente tóxicas para equídeos e suínos (Soriano, González & Catalá 2005). Em casos de intoxicação aguda com elevados níveis da toxina, os animais apresentam um quadro caracterizado pela redução da eficiência reprodutiva, piora na conversão alimentar, diminuição da taxa de crescimento e do ganho de peso (Dilkin 2002). Como medida preventiva para evitar os efeitos das fumonisinas nas criações animais, os Estados Unidos e a União Europeia recomendam os limites de tolerância de 20,0mg/kg (milho em grão para rações de suínos) e 5,0mg/kg (rações de suínos), respectivamente (Oliveira et al. 2014). Contudo, não há limites de tolerância para fumonisinas em ingredientes ou rações animais no Brasil.

Os suínos estão potencialmente expostos a níveis eleva-

dos FB_1 na ração em curto prazo, sendo o edema pulmonar suíno (EPS) a principal patologia induzida por esta micotoxina (Haschek et al. 2001). O principal mecanismo de ação tóxica da FB_1 está relacionado com a inibição da biossíntese de esfingolipídeos de membrana celular (Soriano, González & Catalá 2005). As manifestações clínicas decorrentes da intoxicação por altas concentrações de FB_1 (em geral, acima de 30mg/kg) em suínos são bem descritas na literatura (Voss et al. 2001). No entanto, são escassos os estudos sobre os efeitos da exposição de suínos a rações contendo baixas concentrações de fumonisinas, as quais são mais prováveis de serem encontradas em condições de campo. Zomborszky-Kovacs et al. (2002) observaram um aumento significativo e dose-dependente nos pesos dos pulmões de suínos expostos a níveis de 5,0 a 10,0mg de FB_1 /kg de ração, porém não foram encontrados dados sobre os efeitos da FB_1 em níveis menores que 5,0 mg/kg. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o ganho de peso, consumo de ração e o aspecto histológico de órgãos de leitões alimentados com rações contendo 3,0, 6,0 e 9,0mg de FB_1 /kg.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado no *Institute National de la Recherche Agronomique/INRA*, em Toulouse, França. Todos os procedimentos de experimentação em animais foram realizados conforme com as diretrizes europeias para o uso de animais para fins de investigação científica (Processo nº TOXCOM/0018/PP 10, *Comité d'Ethique de Pharmacologie - Toxicologie de Toulouse - Midi Pyrénées, Toxcométhique, INRA*). Vinte e quatro leitões desmamados de 4 semanas de idade, machos castrados (Pietrain/Duroc/Large-white) foram utilizados no presente estudo. Os leitões foram aclimatizados durante 1 semana no biotério do Laboratório ToxiAlim INRA (Toulouse, França) antes de serem utilizados para os protocolos experimentais. Após este período, os animais foram mantidos em baias por 28 dias, sendo 3 animais/baia. Água e ração foram fornecidos *ad libitum* durante todo o período experimental. Seis animais foram distribuídos para cada tratamento com base no peso corporal, observados diariamente e pesados semanalmente.

Os animais foram submetidos a quatro diferentes dietas, contaminadas com os seguintes níveis de fumonisina B_1 (FB_1) durante 28 dias: dieta controle (0mg FB_1 /kg de ração); 3,0mg FB_1 /kg de ração, 6,0mg FB_1 /kg de ração e 9,0mg FB_1 /kg de ração. A FB_1 utilizada no experimento foi produzida no *Veterinary Medical Diagnostic Laboratory* da Universidade de Missouri, em Columbia, Estados Unidos, a partir do cultivo de cepas toxigênicas de *Fusarium verticillioides*, de acordo com Ogido et al. (2004). Os procedimentos para a produção de fumonisinas foram relatados previamente (Weibking et al. 1993).

As dietas foram fabricadas nas instalações do INRA em Rennes (França) e formuladas de acordo com as exigências nutricionais para leitões, como descrito por Grenier et al. (2011). Os extratos contendo a toxina foram misturados em suplementos de vitaminas e minerais, e, em seguida, incorporados na mistura dos cereais antes da granulação. Os níveis FB_1 nas rações, bem como a ausência de concentrações detectáveis de outras micotoxinas, foram confirmados usando o método multi-micotoxina LC-MS/MS (de acordo com o protocolo de 365-007, GIP LABOCEA, França - Relatório de análise 113074005). No 3º e 10º dia do experimento, todos os leitões foram imunizados por via subcutânea com Stella-mune® Mycoplasma us.vet. (Pfizer Animal Health SA, France), de acordo com as especificações do fabricante. Esta imunização foi necessária para garantir a saúde dos animais e prevalecer apenas o efeito tóxico da FB_1 .

As variáveis estudadas durante o período de intoxicação foram o ganho de peso e o consumo alimentar. No final do período experimental, os suínos foram insensibilizados por eletronarcole com posterior sangria, de acordo com os procedimentos padrão do INRA/Toulouse. Após, foram submetidos à necropsia e avaliação dos pesos do baço, fígado, pulmões, rins e coração. Amostras desses órgãos, de todos os animais dos 4 tratamentos, foram coletadas e fixadas em formol tamponado a 10% para análise histopatológica. Os cortes de tecidos (pulmão, fígado, coração, rins e esôfago) foram desidratados por meio de álcoois graduados, embebidos em cera de parafina e cortados em espessura de 5 µm. Em seguida, estes cortes foram corados com hematoxilina-eosina (HE) para realização do exame histopatológico. Um patologista que desconhecia os tratamentos de intoxicação por FB₁, sob a microscopia de luz, avaliou o grau de inflamação ou os danos celulares. A inflamação do tecido foi classificada da seguinte forma: grau 0, mínima ou nenhuma evidência de inflamação; grau +, inflamação leve; grau ++, inflamação moderada a grave; grau +++, inflamação grave. Os dados foram submetidos à ANOVA unidirecional, seguido de teste de Tukey, para analisar as diferenças entre as médias dos diferentes tratamentos. Valores de P<0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS

A ingestão das rações experimentalmente contaminadas com fumonisina B₁ (FB₁) não prejudicou (P>0,05) o desempenho dos animais (Quadro 1), e também não afetou (P>0,05) os pesos relativos dos órgãos, em comparação com o grupo controle (Quadro 2). Nenhum sinal clínico de intoxicação foi observado em qualquer tratamento durante o experimento. Durante a necropsia, não foram encontradas alterações macroscópicas no pulmão, rim, coração e fígado. Microscopicamente, apenas nos pulmões foi ob-

servada uma inflamação intersticial (de moderada a grave), sem edema alveolar. Os suínos alimentados com as rações contaminadas com 3,0 ou 6,0mg FB₁/kg de ração, apresentaram lesões pulmonares classificadas como leves (+) ou moderadas (++) (Fig.1), sendo que lesões moderadas à

Quadro 1. Peso corporal, ganho de peso e consumo de ração de leitões alimentados com rações controle e rações contaminadas com fumonisina B₁ após 28 dias de intoxicação*

Fumonisina B ₁ na ração (mg/kg)	Peso inicial (kg)	Peso final (kg)	Ganho de peso (kg/semana)	Consumo de ração (kg/semana)
0 (Controle)	10,4±0,6	28,4±2,0	4,5±0,8	8,0±0,8
3	10,5±0,9	30,2±2,7	4,9±0,9	7,6±1,2
6	11,1±0,4	32,0±1,3	5,2±0,8	8,2±1,3
9	10,8±0,9	30,6±1,4	4,9±0,9	7,6±1,4

Em uma coluna, não foram encontradas diferenças entre as médias (P>0,05). * Valores se referem à média ± desvio padrão para 6 animais em cada tratamento.

Quadro 2. Pesos relativos de órgãos de leitões alimentados com rações controle e rações contaminadas com fumonisina B₁ após 28 dias de intoxicação*

Fumonisina B ₁ na ração (mg/kg)	Pesos relativos (g/100g de peso corpóreo)				
	Baço	Fígado	Pulmões	Rins	Coração
0 (Controle)	0,24±0,02	3,37±0,24	1,33±0,30	0,33±0,03	0,76±0,20
3	0,26±0,06	3,08±0,33	1,32±0,40	0,31±0,08	0,72±0,30
6	0,22±0,04	3,24±0,37	1,10±0,140	0,29±0,10	0,64±0,07
9	0,20±0,02	3,11±0,40	1,24±0,20	0,33±0,03	0,58±0,06

Em uma coluna, não foram encontradas diferenças entre as médias (P>0,05). * Valores se referem à média ± desvio padrão para 6 animais em cada tratamento.

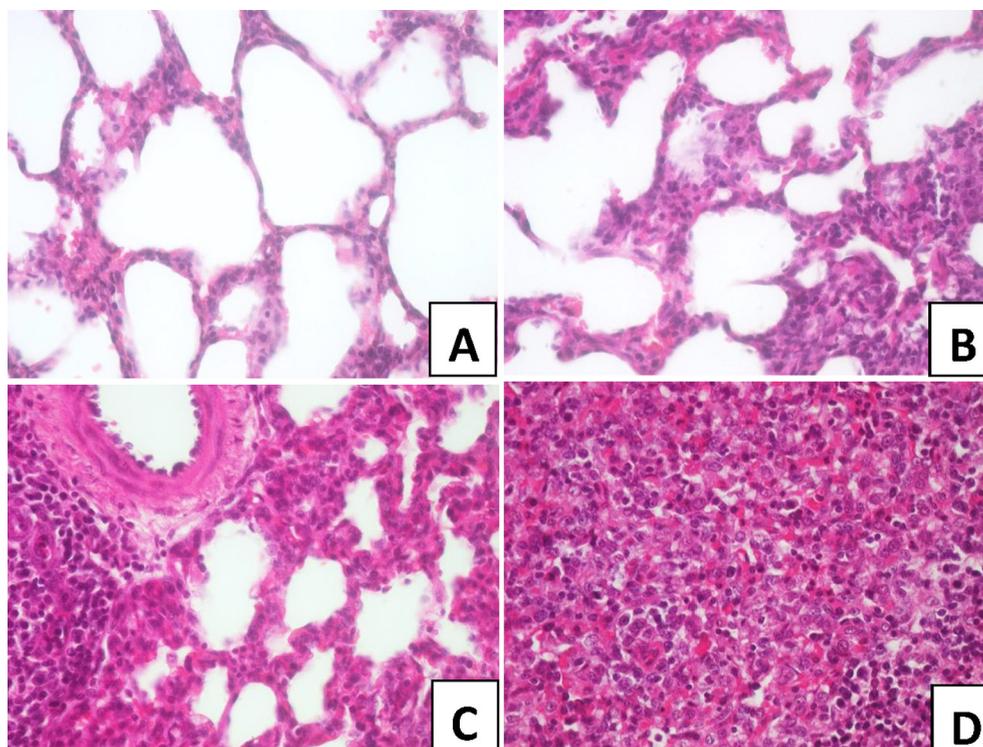


Fig.1. Corte histológico de pulmão demonstrando lesões causadas pela fumonisina B₁ (FB₁) em leitões alimentados com ração controle 0mg FB₁/kg, ou rações contaminadas com 3,0, 6,0, ou 9,0mg FB₁/kg. As lesões foram estabelecidas após exames histopatológicos de acordo com o grau das lesões. (A) Zero (sem lesões). (B) Lesão leve (+). (C) Lesão moderada (++) (D) Lesão grave (+++). HE, obj.40x.

grave (+++) foram observadas nos animais que consumiram rações com 8,0mg FB₁/kg. Todos os animais do grupo controle apresentaram pulmões classificados como grau 0 (mínima ou nenhuma evidência de inflamação). Os outros órgãos analisados, como esôfago, rim, coração e fígado, não apresentaram lesões histopatológicas significantes em todos os tratamentos.

DISCUSSÃO

No presente estudo, os leitões foram expostos a níveis baixos de fumonisinas, normalmente encontrados em uma variedade de substratos em condições de campo, principalmente o milho (base da ração para animais). A literatura demonstra que grande parte dos dados sobre os efeitos das fumonisinas em animais domésticos, incluindo aves, cavalos e suínos, foi obtida utilizando rações mono-contaminadas com altas concentrações de FB₁ (Dilkin et al. 2003, Butkeraitis et al. 2004, Direito et al. 2009). Os dados deste estudo procurou determinar os efeitos da ingestão sub-crônica de rações contaminadas com níveis baixos de FB₁ no desempenho animal e na histopatologia, visto que os suínos são altamente susceptíveis e estão potencialmente expostos a níveis elevados de FB₁. Assim, sob o ponto de vista de segurança alimentar, são de extrema importância os estudos que utilizam níveis menores da micotoxina para determinar os limites toleráveis que não sejam prejudiciais para o organismo animal.

A fumonisina B₁ (FB₁) não interferiu no consumo médio de ração e no ganho de peso corporal. Considerando-se os baixos níveis de contaminação utilizados, nossos dados não são surpreendentes e corroboram os estudos que utilizaram rações contaminadas com 10,0mg FB₁/kg (Dilkin et al. 2003) ou 6,0mg FB₁/kg (Grenier et al. 2011) sobre o desempenho de suínos, os quais não relataram nenhum efeito sobre o ganho de peso corporal. Leitões alimentados com rações que continham de 1,0-10,0 mg/kg durante 4-8 semanas, também não apresentaram efeitos tóxicos das fumonisinas (Zomborszky et al. 2000, 2002, Dilkin et al. 2010). Burel et al. (2013) demonstraram que a exposição a uma concentração moderada de fumonisinas (11,8 ppm) não teve efeito sobre o desempenho dos animais (consumo de ração, crescimento e eficiência alimentar). Porém, os autores observaram que a FB₁ alterou a razão de esfingolipídeos de membrana, embora nenhuma mortalidade ou patologia tenha sido constatada nos leitões ao longo de 63 dias de exposição.

Alterações no peso de órgãos de suínos intoxicados com FB₁ foram previamente observadas por Harvey et al. (1995). Os autores relataram que o peso do fígado foi reduzido, ocorrendo um aumento de peso do pulmão de leitões intoxicados com níveis elevados da micotoxina (100mg FB₁/kg de ração) durante 35 dias. No presente estudo, a exposição dos animais a níveis baixos de FB₁ por 28 dias não resultou em alterações nos pesos de órgãos em todos os tratamentos. Dilkin et al. (2003) também não encontraram diferenças significativas no peso médio do coração, fígado e pulmões, ao avaliarem o efeito de 10,0mg FB₁/kg e de 30,0mg FB₁/kg durante 28 dias de exposição. Em contrapartida, suínos expostos a níveis de 5,0 a 10,0 mg FB₁/kg de ração, a

ingestão da toxina induziu um aumento significativo dose-dependente nos pesos dos pulmões de suínos (Zomborszky et al. 2002). Estas alterações podem ser causadas por diferenças nas condições experimentais, no estado de saúde dos animais ou interações com outros contaminantes. A principal micotoxicose induzida por fumonisinas em suínos é caracterizada por lesão pulmonar, conhecida como edema pulmonar suíno (EPS). Dependendo da dose ingerida, a FB₁ pode causar danos hepáticos, cardiovasculares e imunossupressão, devido a alterações no metabolismo dos esfingolipídeos (Haschek et al. 2001). Apesar da ausência de efeitos da FB₁ no desempenho animal, observou-se danos pulmonares, apresentando infiltrado celular inflamatório intersticial classificado como leve a moderado, em animais que consumiram rações contaminadas com 3,0mg FB₁/kg de ração, lesão moderada para o nível de 6,0mg FB₁/kg e lesão de moderada a grave para a ingestão do nível de 9,0mg FB₁/kg de ração. Embora no presente trabalho tenham sido constatadas alterações histopatológicas nos pulmões dos leitões de todos os tratamentos, não foi observado edema pulmonar. Nos estudos de Grenier et al. (2011), as lesões pulmonares microscópicas foram observadas sem sinais macroscópicos, os quais estão de acordo com os dados do presente estudo. Os danos pulmonares induzidos pela FB₁ no nível de 6,0 mg/kg de ração, foram relacionados com alterações do tecido linfóide bronquiolar associados a danos vasculares Grenier et al. (2011). Contudo, os dados deste estudo não estão de acordo com Zomborszky et al. (2000), o qual observaram a presença de edema pulmonar em suínos alimentados com ração contaminada com 5,0mg FB₁/kg. Ainda, Dilkin et al. (2003) descreveram o edema pulmonar durante a exposição de leitões recém-desmamados submetidos a 10,0mg FB₁/kg na ração.

A ausência de lesões histopatológicas de outros órgãos avaliados (esôfago, rins, coração e fígado) é coerente com as baixas concentrações de FB₁ nas rações utilizadas no presente estudo. Os efeitos tóxicos da FB₁ no fígado, por exemplo, têm sido relatados em vários trabalhos utilizando materiais altamente contaminados (Voss et al. 2001). Haschek et al. (2001) demonstraram que alterações morfológicas foram observadas após a ingestão de 23mg/kg ou após administração intravenosa de FB₁ em suínos. Por outro lado, danos no fígado ocorreram após a ingestão de um nível menor que 12ppm de fumonisinas (Motelin et al. 1994). Mesmo com a exposição de suínos submetidos a 6,0mg FB₁/kg ter induzido lesões hepáticas (Grenier et al. 2011), os suínos que receberam ração contaminada com 9,0mg FB₁/kg (maior nível de FB₁ no presente estudo), não apresentaram lesões histopatológicas no fígado. Ainda, não foram encontradas alterações no rim ou coração, nem qualquer sinal de inflamação nos animais alimentados com 3,0, 6,0 ou 9,0mg FB₁/kg de ração.

CONCLUSÕES

As concentrações de 3,0-9,0mg/kg de fumonisina B₁ (FB₁) utilizadas neste estudo não induziram manifestações clínicas evidentes e nem alteraram o ganho de peso, consumo de ração ou alterações macroscópicas em órgãos dos animais expostos às rações contaminadas.

No entanto, lesões histopatológicas nos pulmões foram constatadas de maneira dose-dependente, indicando que nenhum dos níveis de FB₁ usados no experimento poderia ser considerado como seguro para suínos.

São necessários novos estudos sobre os mecanismos de ação tóxica da FB₁ em suínos, sobretudo em condições de exposição prolongada a baixos níveis de contaminação na ração.

Agradecimentos.- Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior (CAPES/PDSE) – processo BEX nº 5780/13-6, pela bolsa concedida.

REFERÊNCIAS

- Binder E.M., Tan L.M., Chin L.J., Handl J. & Ichard J. 2007. Worldwide occurrence of mycotoxins in commodities, feeds and feed ingredients. *Anim. Feed Sci. Technol.* 137(3/4):265-282.
- Burel C., Tanguy M., Guerre P., Boilletot E., Cariolet R., Queguiner M., Postollec G., Pinton P., Salvat G., Oswald I.P. & Fravallo P. 2013. Effect of low dose of fumonisins on pig health: immune status, intestinal microbiota and sensitivity to *Salmonella*. *Toxins* 5(4):841-864.
- Butkeraitis P., Oliveira C.A.F., Ledoux D.R., Ogido R., Albuquerque R., Rosmaninho J.F. & Rottinghaus G.E. 2004. Effect of dietary fumonisin B₁ on laying Japanese quail. *Brit. Poult. Sci.* 45(6):798-801.
- Cawood M.E., Gelderblom W.C.A., Vlegaar R., Behrend Y., Thiel P.G. & Marasas W.F.O. 1991. Isolation of the fumonisin mycotoxins - a quantitative approach. *J. Agric. Food Chem.* 39(11):1958-1962.
- Diaz D.E. 2005. *The mycotoxin blue book*. Nottingham University Press, Nottingham, UK. 349p.
- Dilkin P. 2002. Micotoxicose suína: aspectos preventivos, clínicos e patológicos. *Biológico*, São Paulo, 64(2):187-191.
- Dilkin P., Zorzete P., Mallmann C.A., Gomes J.D., Utiyama C.E., Oetting L.L. & Corrêa B. 2003. Toxicological effects of chronic low doses of aflatoxin B₁ and fumonisin B₁-containing *Fusarium moniliforme* culture material in weaned piglets. *Food Chem. Toxicol.* 41(10):1345-1353.
- Dilkin P., Direito G., Simas M.M., Mallmann C.A. & Corrêa B. 2010. Toxicokinetics and toxicological effects of single oral dose of fumonisin B₁ containing *Fusarium verticillioides* culture material in weaned piglets. *Chem. Biol. Interact.* 185(3):157-162.
- Direito G.M., Almeida A.P., Aquino S., Reis T.A., Pozzi C.R. & Corrêa B. 2009. Evaluation of sphingolipids in *Wistar* rats treated to prolonged and single oral doses of fumonisin B₁. *Int. J. Mol. Sci.* 10(1):50-61.
- Grenier B., Loureiro-Bracarense A.P., Luciola J., Pacheco G.D., Cossalter A.M., Moll W.D., Schatzmayr G. & Oswald I.P. 2011. Individual and combined effects of subclinical doses of deoxynivalenol and fumonisins in piglets. *Mol. Nutr. Food Res.* 55(5):761-771.
- Harvey R.B., Edrington T.S., Kubena L.F., Elissalde M.H. & Rottinghaus G.E. 1995. Influence of aflatoxin and fumonisin B₁-containing culture material on growing barrows. *Am. J. Vet. Res.* 56(12):1668-1672.
- Haschek W.M., Gumprecht L.A., Smith G., Tumbleson M.E. & Constable P.D. 2001. Fumonisin toxicosis in swine: An overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. *Environ. Health Perspect.* 109(Suppl.2): 251-257.
- Motelin G.K., Haschek W.M., Ness D.K., Hall W.F., Harlin K.S., Schaeffer D.J. & Beasley V.R. 1994. Temporal and dose-response features in swine fed corn screenings contaminated with fumonisin mycotoxins. *Mycopathologia* 126(1):27-40.
- Ogido R., Oliveira C.A.F., Ledoux D.R., Rottinghaus G.E., Corrêa B., Butkeraitis P., Reis T.A., Gonçalves E. & Albuquerque R. 2004. Effects of prolonged administration of aflatoxin B₁ and fumonisin B₁ in laying Japanese quail. *Poult. Sci.* 83(12):1953-1958.
- Oliveira C.A.F., Corassin C.H., Corrêa B. & Oswald I.P. 2014. Animal Health: mycotoxins, p.358-377. In: Alfen N.V. (Ed.), *Encyclopedia of Agriculture and Food Systems*. Vol.1. Elsevier, San Diego.
- Sabino M. 1996. Micotoxinas em Alimentos, p.461-472. In: Oga S. (Ed.), *Fundamentos de Toxicologia*. Atheneu Editora, São Paulo.
- Soriano J.M., González L. & Catalá A.I. 2005. Mechanism of action of sphingolipids and their metabolites in the toxicity of fumonisin B₁. *Progr. Lipids Res.* 44(6):345-356.
- Voss K.A., Riley R.T., Norred W.P., Bacon C.W., Meredith F.I., Howard P.C., Plattner R.D., Collins T.F.X., Hansen D.K. & Porter J.K. 2001. An overview of rodent toxicities: liver and kidney effects of fumonisins and *Fusarium moniliforme*. *Environ. Health Perspect.* 109(Suppl.2):259-266.
- Weibking T.S., Ledoux D.R., Bermudez A.J., Turk J.R. & Rottinghaus G.E. 1993. Effects of feeding *Fusarium moniliforme* culture material, containing known levels of fumonisin B₁, on the young broiler chick. *Poult. Sci.* 72(3):456-466.
- Zomborszky M.K., Vetési F., Repa I., Kovacs F., Bata A., Horn P. Tóth A. & Romvari R. 2000. Experiment to determine limits of tolerance for fumonisin B₁ in weaned piglets. *J. Vet. Med. B* 47(4):277-286.
- Zomborszky-Kovács M., Kovács F., Horn P., Vetési F., Repa I., Tornay G. & Tóth A. 2002. Investigations into the time - and dose-dependent effect of fumonisin B₁ in order to determine tolerable limit values in pigs. *Livest. Prod. Sci.* 76(3):251-256.