ISSN 0103-8478

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL ATRAVÉS DA DENSIDADE URINÁRIA E DOSAGEM SÉRICA DE URÉIA E CREATININA NA AFLATOXICOSE EXPERIMENTAL EM CÃES

EVALUATION OF RENAL PROFILE INDUCED BY AFLATOXICOSIS IN DOGS: DETERMINATION OF PLASMA LEVELS OF UREA AND CREATININE AND URINE DENSITY

Carla Rosane de Aguiar Hennemann[1] Carlos Mário Severo Cunha[2] Sônia Terezinha dos Anjos Lopes[2] Anne Santos do Amaral[3] Alexandre da Silva Polydoro[3]

RESUMO

O presente trabalho refere-se a determinação da densidade urinária e dosagem sérica de uréia e creatinina em cães submetidos a aflatoxicose experimental. Foram utilizados 14 cães (7 machos e 7 fêmeas), sem raça definida, adultos e peso médio de 6,7 ± 1,96kg. Em um período pré-experimento foram realizadas 3 colheitas de urina e sangue de cada animal para avaliação da função renal e as médias das determinações foram utilizadas como controle. Os cães receberam 67μg/kg/dia de aflatoxina, via oral, durante 9 dias consecutivos. A partir do quinto dia foram realizadas 4 colheitas com intervalos de 5 dias. Os resultados obtidos demonstraram, através dos sinais clínicos e das lesões macro e microscópicas, o desenvolvimento de aflatoxicose, sendo que não houve alteração na função renal detectável através dos parâmetros estudados.

Palavras-chave: *função renal, aflatoxicose, cães.*

SUMMARY

The objective of the present work was to evaluate plasma levels of urea and creatinine and urine density in dogs using experimentally induced aflatoxicosis. Fourteen adult mongrel dogs (7 males and 7 females), weighing 6.7 ± 1.96kg were treated with oral aflatoxin (67μg/kg/day) during 9 days. Three control blood and urine samples were collected before the begining of experimental trial. Then starting on the 5th day of treatment, another 4 samples were collected with 5 day intervals. The results showed that aflatoxin at the dosage used produced clinical signs of intoxication, which later were confirmed by histopathology. However, no alteration in the renal profile could be detected by standard clinical pathology.

Key words: *renal function, aflatoxicosis, canine.*

INTRODUÇÃO

As aflatoxinas são metabólitos secundários produzidos por fungos como ***Aspergillus flavus*** variedade ***parasiticus***, sobre vários substratos, dentre esses incluem-se grãos de vegetais oleaginosos como o milho, amendoim e algodão.

[1]Médico Veterinário, Aluna do Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Rua Pe. Anchieta 129/404, 92010-030 - Canoas, RS. Autor para correspondência.

[2]Médico Veterinário, Professor, Departamento Clínica de Pequenos Animais, UFSM.

[3]Médico Veterinário, Aluno do Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, UFSM.
Recebido para publicação em 01.09.95. Aprovado em 06.12.95.

A aflatoxina foi assim denominada pois inicialmente os pesquisadores acreditavam que o ***Aspergillus flavus*** fosse o único fungo a produzir esta toxina, então denominaram de aflatoxina, "A" de ***Aspergillus*** e "fla" de ***flavus*** (SMITH & ROSS, 1991). As aflatoxinas são compostos difuranocumarínicos dos quais os principais componentes são denominados B_1, B_2, G_1 e G_2 (KELLY, 1993). A aflatoxina B_1 é uma das micotoxinas mais importantes que contaminam a ração animal e o alimento humano (SMITH & ROSS, 1991). A literatura salienta sua hepatotoxicidade (KELLY, 1993), hepatocarcinogenicidade (SMITH & ROSS, 1991), nefrotoxicidade e imunossupressão em animais (IARC, 1991).

A Organização Mundial da Saúde em 1983 utilizou aflatoxina B_1 em ratas demonstrando que esta é excretada de 70 a 80% num período de 24 horas, e evidenciou uma importante via excretória da toxina, que foi a via biliar e intestinal, sendo estas responsáveis por 60% da eliminação da toxina. Aproximadamente 20% é excretada via renal, e uma quantidade insignificante pela via respiratória em forma de $C0_2$.

SEIBOLD & BAILEY (1952), descreveram uma doença tóxica em cães caracterizada por alterações hepáticas a qual denominaram "hepatite X". Mais tarde, Chaffe apud JERICÓ et al. (1985) produziram experimentalmente sinais e lesões semelhantes, através da administração de aflatoxina, o que veio a confirmar definitivamente a relação existente entre a ingestão dessa micotoxina e o desenvolvimento de uma grave hepatopatia.

A aflatoxicose desencadeia doenças graves no homem e excepcionalmente em animais, que vivem agrupados, como bovinos, suínos e aves (EDDS, 1973; PIER, 1973), ocorrendo com menor freqüência entre os carnívoros domésticos, apesar destes serem extremamente sensíveis aos efeitos da toxina (NEWBERNE et al., 1966; NEWBERNE, 1973).

Alguns fatores influenciam na gravidade do quadro clínico de aflatoxicose: a dose ingerida e o tempo de exposição a toxina estão entre eles (JERICÓ et al. 1985; KELLERMAN et al. 1990). NEWBERNE (1973) e KELLERMAN et al. (1990) estudaram a susceptibilidade à aflatoxina e relataram que os animais jovens são mais sensíveis, enquanto bovinos e ovinos são relativamente mais resistentes que cães e suínos. Machos e fêmeas também diferem em relação a sensibilidade, sendo as fêmeas menos susceptíveis que os machos (TERAO & OHTSUBO, 1991).

Os sinais clínicos da intoxicação incluem depressão, anorexia, vômito, icterícia intensa da pele, mucosas oral e conjuntival (SEIBOL & BAILEY, 1952; NEWBERNE, 1973; KETTERER, 1975; JERICÓ et al., 1985; BASTIANELLO et al., 1987), diarréia (JERICÓ et al., 1985), ascite e edema periférico (NEWBERNE, 1973; JERICÓ et al., 1985; BASTIANELLO et al., 1987), convulsões (SEIBOLD & BAILEY, 1952) e polidpsia em alguns animais (KETTERER, 1975; TORELLY, 1994). BASTIANELLO et al. (1987) observou ainda hematêmese, melena, epistaxe, petéquias na mucosa oral e anemia.

SEIBOLD & BAILEY (1952), observaram elevação significativa nos valores da uréia em 1 de 6 cães intoxicados com aflatoxina. JERICÓ et al. (1985), relataram níveis de uréia e creatinina elevados em 2 dos 9 cães que sofreram intoxicação natural por aflatoxina. Estudos experimentais em cães revelaram que o prejuízo à capacidade de concentrar e diluir a urina causada por dano renal primário não foi detectado até que 2/3 dos néfrons em ambos os rins fossem cirurgicamente extirpados. E a azotemia de causa primária renal não é reconhecida até que 70 a 75% dos néfrons estejam afetados (OSBORNE & POLZIN, 1983). Portanto, a capacidade de concentração de urina, em muitas doenças renais, já deve estar afetada no momento que a azotemia de desenvolve (BROBST, 1989).

A densidade urinária é definida como a taxa de concentração da solução comparada com a concentração de igual volume de água (OSBORNE & POLZIN, 1983; MEYER et al., 1992). Esta determinação é utilizada para estimar o número de partículas por unidade de solvente (FINCO, 1989) e monitorar a capacidade de concentrar e diluir a urina e, portanto, é medida de função renal (BROBST, 1989). Este teste é clinicamente usado porque a baixa habilidade de concentrar urina é um dos primeiros sinais de doença tubular renal (BROBST, 1989). Segundo WILLARD et al., (1994) existem vários significados para a densidade urinária alterada no cão, dentre estes: a) densidade $\leq$ 1007 (principalmente $\leq$ 1004) indica que o rim é capaz de diluir o filtrado glomerular, sugerindo que não existe insuficiência renal; porém alguns animais com insuficiência renal são capazes de excretar urina hipostenúrica; b) densidade entre 1008 a 1012 é considerada isostenúria, indicando que o rim não alterou a concentração do filtrado glomerular; c) entre 1013 a 1029 indica que esta urina tem sido concentrada, mas não suficiente para considerar uma adequada função tubular renal; d) densidade acima de 1030 demonstra uma habilidade de concentração de urina adequada para manutenção a homeostase; e) densidade > 1050 pode refletir um quadro de desidratação.

A uréia é um produto nitrogenado não protéico, sintetizado no fígado, por meio do ciclo da ornitina, usando a amônia derivada do catabolismo dos

aminoácidos que resultam do catabolismo de proteínas exógenas (dieta) e endógenas. A excreção renal da uréia é conseguida pela filtração glomerular, e suas concentrações são inversamente proporcionais a taxa de filtração glomerular (CHEW & Di BARTOLA, 1992). Segundo COLES (1984) e WILLARD et al. (1994), a concentraçào sérica da uréia encontra-se elevada quando ocorre uma diminuição da filtração glomerular por perfusão renal diminuída, catabolismo tissular ampliado e dieta rica em proteínas. Por outro lado, a diminuição está relacionada com a inibição da produção (dieta pobre em proteínas e insuficiência hepática) ou por aumento de excreção (hiper-hidratação), sendo a causa mais comum de severa diminuição da uréia (<5mg/dl) a insuficiência hepática crônica (cirrose hepática ou alteração portossistêmica congênita).

A maior parte da creatinina, origina-se da creatina endógena. Os aminoácidos arginina e glicina combinam-se para formar guanidinoacetato no pâncreas, rins e intestino delgado. No fígado a metionina fornece um grupo metil para conversão de guanidinoacetato em creatina, esta circula no plasma e é captada pelos músculos onde armazena energia na forma de fosfocreatina (FINCO, 1989), e através de uma quebra não enzimática espontânea que origina a creatinina. Esta enzima não sofre apreciável metabolismo, sendo excretada quase que exclusivamente por filtração glomerular (CHEW & Di BARTOLA, 1992).

Neste experimento objetiva-se avaliar a função renal de cães submetidos a ingestão de aflatoxina, na dose de 67μg/kg/dia, durante 9 dias consecutivos, através dos testes convencionais como densidade urinária e dosagens séricas de uréia e creatinina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 7 cães do sexo masculino e 7 do sexo feminino, adultos, sem raça definida e com peso médio de 6,7kg ± 1,96, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Maria. Previamente ao experimento os cães passaram por um período de adaptação de 2 semanas, no qual foram desverminados com ivermectina na dose de 200μg/kg via subcutânea, dose única e praziquantel na dose de 5mg/kg via oral, dose única e redosificados 15 dias após. Os animais foram submetidos ao exame clínico, sendo descartados aqueles com sinais de afecção do trato urinário. A alimentação destes animais era preferencialmente ração comercial balanceada. Os cães foram numerados aleatoriamente de 1 a 14 e ficaram alojados em boxes individuais do canil do Hospital de Clínicas Veterinárias. Durante esse período foram realizadas 3 colheitas de sangue e urina de cada animal para a obtenção de dados controle.

A aflatoxina foi administrada por via oral, na dose de 67μg/kg/dia, misturada ao alimento (preparado caseiro), durante 9 dias consecutivos. Foram realizadas 4 colheitas de urina e sangue com intervalos de 5 dias. A amostra de urina foi obtida por micção espontânea ou cateterização uretral, sendo acondicionada em recipiente plástico descartável sendo realizada imediata determinação da densidade urinária através da refratometria. A amostra de 5ml de sangue foi obtida por punção da jugular, com o uso de seringas e agulhas descartáveis. Imediatamente após a colheita, o sangue foi acondicionado em tubos de vidro e submetido à centrifugação para formação do coágulo e separação do soro. A amostra de soro foi acondicionado em frascos de vidro com tampa, na temperatura de -20°C e processado após o término do experimento (30 dias).

As dosagens bioquímicas de uréia e creatinina séricas foram realizadas com o uso de "kits" comerciais, pelo método colorimétrico e as absorbâncias determinadas através da espectro-fotometria.

Os cães que vieram a óbito (4 animais apresentando morte espontânea e 1 animal eutanasiado) foram encaminhados ao Setor de Patologia Veterinária da UFSM, onde foi realizada a necropsia e o estudo histopatológico.

A análise dos resultados obtidos consistiu na determinação da média e desvio padrão nos diferentes tempos de colheita, e estes foram submetidos à análise de variância, seguida pela aplicação do teste de Tukey para o confronto entre médias.

RESULTADOS

Após 48 horas do início da administração da aflatoxina na dose de 67μg/kg/dia, dois cães (números 4 e 10) apresentaram episódios de vômito logo após a ingestão da aflatoxina. O cão número 3 apresentou períodos intermitentes de vômito durante todo o decorrer do experimento.

Ao 5° dia de intoxicação todos os animais apresentavam-se apáticos e com anorexia. Os cães de números 3 e 11 encontravam-se com mucosas oral e conjuntival congestas, enquanto no cão número 12 subictéricas. À palpação abdominal os cães de números 6, 11 e 12 apresentavam-se com abdome tenso.

No 8° dia o cão de número 14 manifestava como sinais clínicos: depressão severa, anorexia, icterícia, petéquias na mucosa oral e sensibilidade abdominal. Os cães de números 5 e 12 demonstravam respectivamente, fezes com estrias de sangue e vômito espumoso. No último dia de administração da aflatoxina foi observado que a maioria dos animais apresentavam midríase, com exceção dos cães de números 5, 10, 11 e 14. No final da fase de intoxicação todos os cães demonstravam apatia, anorexia e perda de peso, sendo que os cães de números 1, 2, 3, 4, 6, 10, 12, 14, icterícia e sensibilidade abdominal. Ascite foi observada nos cães de números 2, 3, 12. Os cães de números 1, 2, 12 e 14 morreram e o cão número 3 foi eutanasiado no 25° dia do experimento. O animal de número 2 apresentou hematêmese e diarréia sanguinolenta no momento da morte. O cão número 1 apresentou os sinais de diarréia sanguinolenta, desidratação, hiperexcitabilidade, convulsões e hipotermia momentos antes da morte.

Houve aumento no nível sérico de uréia, acima dos parâmetros normais, apenas no cão de número 1 na colheita do 10° dia (138,9mg/dl) que antecedeu a sua morte. Enquanto que as dosagens de uréia nos outros animais demonstraram diferença estatisticamente significativa entre o valor médio controle (33,47mg/dl ± 5,88) e aquele da colheita do 20° dia de experimentação (20,61mg/dl ± 12,55), embora mantendo-se dentro do intervalo de normalidade.

Os resultados obtidos na dosagem de creatinina sérica demonstraram diferença estatisticamente significativa entre o valor médio controle (0,89mg/dl ± 0,10) e o do 5° (1,13mg/dl ± 0,19) e do 15° (0,65mg/dl ± 0,13) dias do experimento, embora os valores tenham permanecido dentro do intervalo de variação.

Os valores da densidade urinária determinados nos momentos avaliados evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre o valor médio controle (1038 ± 8,13) e o do 5° (1028 ± 5,61) e do 20° dias (1027 ± 12,55) da colheita no experimento.

Os valores médios, desvios padrão e níveis de significância da densidade urinária e das dosagens séricas de uréia e creatinina estão listados na Tabela 1.

Nos 5 cães necropsiados as alterações macro e microscópicas observadas foram: macroscopicamente, os cães de números 2 e 12 mostraram mucosas oral e conjuntival e tecido subcutâneo ictéricos, abdome abaulado e flutuante (astite), equimoses e pequenos hematomas no tecido subcutâneo; intestino delgado com conteúdo semi-líquido sanguinolento e mucosa avermelhada; fígado de coloração amarelada e consistência mais firme, vesícula biliar com edema de parede e bile espessa, rins de amarelados a vermelho escuros; os cães de números 1 e 3, além das alterações citadas, apresentavam grande quantidade de líquido avermelhado na luz estomacal; o cão número 14 revelou mucosas oculares pálidas, equimoses e sufusões na parede torácica com sangue no lúmen estomacal e intestinal. As alterações microscópicas, obtidas pela histopatologia, caracterizam-se pela proliferação acentuada dos ductos biliares, degeneração gordurosa, necrose centrolobular e hemorragias hepáticas, edema da parede da vesícula biliar, hemorragia, congestão e degeneração tubular renal, sendo esta última alteração observada em apenas um cão (número 1).

Tabela 1. Valores médios, desvios padrões e grau de significância pelo teste de Tukey da densidade urinária, uréia e creatinina séricas de cães submetidos à aflatoxicose experimental na dose 67μkg/dia, num total de 9 dias de administração da toxina.

MOMENTO DA COLHEITA	PARÂMETROS		
	Densidade urinária	Uréia (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)
Controle (antes da intoxicação	1038a (±8,13)	33,47a (±5,88)	0,89 b (±0,10)
5° dia	1028 b (±5,61)	23,56ab (±3,95)	1,13a (±0,19)
10° dia	1030ab (±6,14)	32,50a (±14,31)	0,78 bc (±0,12)
15° dia	1035ab (±10,9)	32,75a (±11,50)	0,65 c (±0,13)
20° dia	1027 b (±12,55)	20,61 b (±12,55)	0,9 b (±0,13)

a-b-c: as médias com letras diferentes dentro da mesma coluna apresentam diferença significativa entre si ($P \leq 0,05$) de acordo com o teste de Tukey.

DISCUSSÃO

A dose de 67μg/kg/dia de aflatoxina, ministradas por via oral durante 9 dias consecutivos desenvolveu sinais clínicos e lesões compatíveis com o quadro de intoxicação por aflatoxina. Os sinais clínicos observados durante o experimento confirmam

as citações de NEWBERNE (1973); KETTERER (1975); JERICÓ et al. (1985); BASTIANELLO et al. (1987). O achado de polidipsia não foi observado em nenhum animal diferindo do que foi evidenciado por KETTERER (1975), TORELLY (1994). A midríase observada na maioria dos animais experimentais não apresenta citação semelhante na literatura consultada.

As alterações macro e microscópicas do fígado foram semelhantes àquelas descritas por KETTERER et al., (1975); JERICÓ et al., (1985) e BASTIANELLO et al., (1987). Essas refletem atividade citotóxica da aflatoxina no interior dos hepatócitos, inibindo a síntese protéica e alterando a permeabilidade celular. O resultado dessa alteração é a degeneração gordurosa e a necrose centrolobular, uma vez que a distribuição da toxina se dá através do sistema porta. A proliferação acentuada dos ductos biliares é justificada por Wong (1982) apud JERICÓ et al., (1985) ao demonstrar o efeito irritativo da aflatoxina sobre o epitélio biliar, ao ser excretada.

De acordo com os resultados apresentados, os valores médios da densidade urinária, uréia e creatinina sérica, obtidos no período controle, estão dentro da faixa de normalidade citada por MATOS & MATOS (1988); FINCO (1989); WILLARD et al., (1984). A uréia apresentou diferença estatisticamente significativa entre o período controle e a colheita do 20° dia, embora mantendo-se dentro dos parâmetros de normalidade, podendo esta diminuição ser explicada pelas afirmativas de FINCO (1989), WILLARD (1994), de que o fato pode ser decorrência da inibição da produção da uréia que se dá exclusivamente a nível hepático. Em um único animal (número 1) na colheita do 10° dia foi observado um aumento acima dos níveis normais de uréia sérica (138,9mg/dl) também descrito por JERICÓ et al. (1985) e SEIBOLD & BAILEY (1952) que o explicaram como sendo resultado do aumento do catabolismo protéico e desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada.

As dosagens de creatinina sérica demonstraram diferença estatisticamente significativa entre o período controle e o 5° e 15° dias do experimento. FINCO (1989) e WILLARD (1994) afirmaram que os níveis normais de creatinina sérica variam de 0,5 a 1,5mg/dl, dessa forma pode-se evidenciar que não houve o desenvolvimento de azotemia (OSBORNE & POLZIN, 1983).

A densidade urinária no 5° e 20° dias do experimento, respectivamente, apresentaram a média abaixo de 1030, que segundo Mc CAW et al. (1989) é o valor de densidade considerado normal, não ocorrendo azotemia renal de causa primária. A urina estando com concentração acima daquela do filtrado glomerular, indica que pelo menos 1/3 do parênquima renal encontrava-se funcionante, de acordo com OSBORNE & POLZIN (19830), mantendo-se a função tubular renal, segundo BENJAMIN (1979), CHEW & DI BARTOLA (1989) e Mc CAW et al. (1989), não havendo assim indício de insuficiência renal primária conforme afirmam OSBORNE & POLZIN (1983) e BROBST (1989).

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos neste experimento, é possível concluir que:

1. Os valores médios da uréia e creatinina sérica apresentam elevações, no entanto, não caracterizam uma disfunção renal;

2. Os valores da densidade urinária demonstram-se inferiores no 5° e 20° dias embora a função tubular renal tenha sido mantida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASTIANELLO, S.S., NESBIT, J.W., WILLIAMS, M.C. et al. Pathological findings in a natural outbreak of aflatoxicosis in dogs. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v. 54, p. 635-640, 1987.

BENJAMIN, M.N. **Outline of veterinary clinical patology**. 3. ed., Ames: The Iowa State University Press, 1979. cap. 17 e 18, p. 251.

BROBST, D. Urinalysis and associated laboratory procedures. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 19, n. 5, p. 929-949, 1989.

COLES, E.H. **Patologia clínica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1984, 566 p.

CHEW, D.J., Di BARTOLA, S.P. Diagnóstico e fisiopatologia da moléstia renal. In: ETTINGER, S.J. **Tratado de medicina interna veterinária**. São Paulo: Manole, 1992, v. 4. cap. 107. p. 1975-2046.

EDDS, G.T. Acute aflatoxicosis: A review. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 162, n. 15, p. 304-309, 1973.

FINCO, D.R. Kidney Function. In: KANEKO, J.J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. Davis: Academic Press, 1989, cap. 18, p. 496-542.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Larc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**. Lyon: larc, 1993, 599 p.

JERICÓ, M.M., ANDRADE NETO, J.P., PURCHIO, A. et al. Ocorrência natural de aflatoxicose em cães. **Veterinária Brasileira**, v. 3, n. 1, p. 5-9, 1985.

KELLERMAN, T.S., COETZER, J.A.W., NAUDÉ, T.W. **Plant poisonings and mycotoxicosis of livestock in southern Africa**. 2. ed. Oxford: Oxford University, 1990. cap. 1: Liver: p. 1-46.

KELLY, W.R. The liver and biliary sistem. In: JUBB, K.V.F., KENNEDY, P.C., PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. 4. ed. Orlando: Academic Press, 1993. v. 2 cap. 2. p. 319-406.

KETTERER, P.J., WILLIAMS, E.S., BLANEY, B.J. et al. Canine aflatoxicosis. **Australian Veterinary Journal**, v. 51, p. 355-356, 1975.

MATOS, M.S., MATOS, P.F. **Laboratório clínico médico veterinário**. 2. ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1988, 238 p.

Mc CAW, D., FLEMING, E.J., MIKICIUK, M.G. Interpreting the results of urinalysis: a key to diagnosing renal disorders. **Veterinary Medicine**, v. 84, n. 3, p. 281-286, 1989.

MEYER, D.J., COLES, E.H., RICH, L.J. **Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis**. Philadelphia: Linda Mills, 1992.

NEWBERNE, P.M., RUSSO, R., WOGAN, G.N. Acute toxicity of aflatoxin B_1 in the dog. **Patology Veterinary**, v. 3, n. 4, p. 331-340, 1966.

ORGANISACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Critérios de salud ambiental 11: Micotoxinas.** Cidade de México, 1983, 131 p.

OSBORNE, C.A., POLZIN, D.J. Azotemia: A review of what's new. Part II. Localization. **Compendium Continuing Education**, v. 5, n. 7, p. 561-574, 1983.

PIER, A.C. An overview of the mycotoxicoses of domestic animals. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 163, n. 11, p. 1259-1261, 1973.

SEIBOLD, H.R., BAILEY, W.S. An epizootic of hepatitis in the dog. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 121, n. 9, p. 201-206, 1952.

SMITH, J.E., ROSS, K. The toxigenic Aspergilli. In: SMITH, J.E., HENDERSEN, R.S. **Micotoxins and animal foods. Florida: CRC Press, 1991. p. 101-118.**

TERAO, K., OHTSUBO, K. Biological activities of mycotoxins: field and experimental mycotoxicosis. In: SMITH, J.E., HENDERSEN, R.S. **Mycotoxins and animal foods**. Florida: CRC Press, 1991. p. 455-497.

TORELLY, V.P. **Urinálise, dosagens séricas de uréia, creatinina e proteína total na aflatoxicose experimental em cães (*Canis familiaris*).** Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 1994. 68 p. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, 1994.

WILLARD, M.D., TVEDTEN, H., TURNWALD, G.H. **Small animal clinical diagnosis by laboratory methods**. 2. ed. Philadelphia: Saunders Company, 1994, 377 p.