



CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

COMUNIDADE EVANGÉLICA LUTERANA "SÃO PAULO"
Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 3.607 - D.O.U. nº 202 de 20/10/2005

HERIKA RUFINO DE SOUZA COSTA

RISCOS ASSOCIADO AO CONSUMO DE MICOTOXINAS

PALMAS - TO

2014

HERIKA RUFINO DE SOUZA COSTA

RISCOS ASSOCIADO AO CONSUMO DE MICOTOXINAS

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC) do curso de Farmácia, do Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA), orientada pela Professora MSc. Marta Cristina Menezes Pavlak.

PALMAS-TO

2014

HERIKA RUFINO DE SOUZA COSTA

RISCOS ASSOCIADO AO CONSUMO DE MICOTOXINAS

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC) do curso de Farmácia, do Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA), orientada pela Professora MSc. Marta Cristina Menezes Pavlak.

Aprovado em novembro de 2014

Banca examinadora

Prof. MSc. Marta Cristina Menezes Pavlak
Centro Universitário Luterano de Palmas
(Orientadora)

Prof. Dr. Dayane Otero Rodrigues
Centro Universitário Luterano de Palmas

Prof. Esp. Emília Jacinto Trindade
Centro Universitário Luterano de Palmas

PALMAS-TO

2014

Dedico esse trabalho a minha mãe Ilmenes,

“minha fonte de referencia pessoal”

e ao meu avô Venceslau (in memoriam) pelo exemplo deixado em vida.

Agradecimentos

A Deus em primeiro lugar por guiar-me pelos caminhos que me levaram até esse momento tão importante e pela presença e amparo em toda minha vida.

A minha mãe, pelo apoio, incentivo incondicional e por ter me mostrado o verdadeiro significado de perseverança, aos meus irmãos Kaique e Hester, pela paciência e compreensão nos momentos mais difíceis dessa jornada, ao meu pai João que contribuiu para essa realização e toda minha família.

Aos meus amigos e colegas que participaram direta ou indiretamente por essa conquista, em especial Rafaela, Elenice, Wilzmar, Jorge Miguel, Heloniel e Francisco pela força e o companheirismo.

As professoras Prof. Dr. Dayane Otero Rodrigues e Prof. Esp. Emília Jacinto Trindade pela paciência, pelo apoio e dedicação na reta final deste trabalho. E também aos demais professores do CEULP/ULBRA no decorrer do curso por proporcionar a mim capacitação profissional.

A minha professora e orientadora Marta Crisitina Menezes Pavlak pela confiança depositada e por propiciar grandes oportunidades para o meu crescimento pessoal, científico, pela paciência, pelo apoio e dedicação na condução deste trabalho.

*“ Quando os ventos de mudança sopram,
umas pessoas levantam barreiras,
outras constroem moinhos de vento.”*

Érico Veríssimo.

RESUMO

Costa, Herika Rufino de Souza. **Micotoxinas: um problema de saúde**. 2014. 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Farmácia. Centro Universitário Luterano de Palmas/TO, 2014.

Qualquer dano físico, atividade enzimática, alteração química ou atividade de bactérias, fungos e leveduras, pode causar a degradação de um alimento. E fatores como umidade, quantidade de água, temperatura e os nutrientes disponíveis nos alimentos favorecem isso. Alguns tipos de fungos tem a capacidade de produzir toxinas quando presentes no alimento, as chamadas micotoxinas, que quando ingeridas causam uma variedade de doenças tanto em animais como no homem. A presente revisão bibliográfica tem por objetivo relatar os principais efeitos causados ao organismo após a ingestão dessas micotoxinas. O trabalho foi feito com artigos publicados entre os anos de 2000 e 2014, disponíveis na internet e livros da biblioteca da instituição. Como o desenvolvimento de micotoxinas ocorre em sua grande maioria nos alimentos básicos da alimentação humana e os fungos produtores estão presentes por todo o ambiente, estudos que esclareçam fatores que favorecem a crescimento desses microrganismos são cada vez mais necessários. Com isso foi possível concluir que as micotoxinas geram danos ao funcionamento normal do organismo e a melhor forma de controle é a prevenção do crescimento fúngico. A legislação Brasileira para os limites máximos de micotoxinas em alimentos até o momento não entrou totalmente em vigor.

Palavras - Chave: Crescimento fúngico. Legislação para micotoxinas. Efeitos no organismo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Características morfológicas e temperatura de crescimento das colônias	6
Figura 2: Estrutura molecular da aflatoxina B1, B2, G1, G2.....	8
Figura 3: Estrutura molecular Ocratoxinas A e B	9
Figura 4: Estrutura molecular Zearalenona.....	10
Figura 5: Estrutura química da Micotoxina T-2.....	11
Figura 6: Estrutura química da Vomitoxina deoxinilvalenol DON	11
Figura 7: Estrutura molecular Patulina	12
Figura 8: Estrutura molecular Fumonisina B1	12
Figura 9: Limite Máximo de Micotoxinas Tolerado no Brasil	21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivo Geral.....	3
2.2 Objetivos Específicos	3
3 METODOLOGIA.....	4
4 REFERENCIAL TEÓRICO.....	5
4.1 Principais espécies de fungos produtores de micotoxinas	5
4.2 Principais micotoxinas produzidas por fungos	7
4.3 Formas de contaminação	13
4.4 Fatores que favorecem a produção de micotoxinas	13
4.5.1 Composição Gasosa do Ambiente	14
4.5.2 Água.....	14
4.5.3 Temperatura	15
4.5.4 pH.....	16
4.5.5 Substrato	16
4.6 Micotoxinas em alimentos	16
4.7 Riscos associados ao consumo	18
4.8 Legislação para limites máximos aceitáveis de micotoxinas no Brasil	20
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

1 INTRODUÇÃO

Qualquer dano físico, atividade enzimática, alterações químicas ou atividades de bactérias, fungos e leveduras em um alimento pode favorecer o crescimento de microrganismos e conseqüentemente sua degradação. O alimento serve como substrato para a produção de substâncias que são provenientes do metabolismo desses microrganismos, e quando ingeridas podem causar danos à saúde (BAPTISTA; HORII; BAPTISTA, 2004; FORSYTHE, 2010; GAVA; SILVA; FRIAS, 2012).

Embora não fosse totalmente claro, o crescimento de fungos sobre alimentos e rações é conhecido há muito tempo pelo homem. No Japão, por exemplo, uma doença associada ao consumo de arroz contaminado foi relatada no século XIX, assim como outros acontecimentos ligados a ingestão de milho e trigo, que passaram o inverno em campos de neve em outros países. Até o momento era sabido apenas que alguns fungos produziam metabolitos tóxicos ao organismo do homem e aos animais, o bastante para associar os fatos ao consumo dos alimentos. Essas substâncias hoje são conhecidas por micotoxinas (MURRAY, 2006; SOLDATI, 2010).

A palavra micotoxina é derivada dos termos gregos “mykes”, que significa fungo, e “toxikon”, que significa toxina ou veneno, esse grupo de componentes é muito diversificados, com fórmulas estruturais, propriedades químicas, físicas e toxicológicas distintas, tendo em comum o fato de serem produzidos através do metabolismo de fungos (SOLDATI, 2010). Segundo Lopes e colaboradores (2010), hoje aproximadamente 25% dos cereais no mundo estão contaminados por micotoxinas, e outra porcentagem ainda maior pode possuir toxinas fúngicas ainda não conhecidas, por sua infinidade de espécies.

Os grãos e cereais devem ser cultivados, armazenados e transportados em condições não favoráveis ao desenvolvimento de microrganismos e de micotoxinas. Os fungos estão presentes por todo ambiente, água, ar e solo. A adoção de boas práticas agrícola, pelo que se conhece até hoje é a melhor forma de prevenção, visto que sua total eliminação não é possível (SANTIN et al., 2000).

A contaminação de alimentos com bolores pode ocasionar, além de problemas de saúde, perdas consideráveis do ponto de vista econômico, e as substâncias tóxicas de origem fúngica constituem atualmente um campo de interesse crescente. A preocupação existe nas indústrias alimentícias com relação à exportação de produtos para países que estabelecem

diferentes níveis de micotoxinas (PÁDUA, 2005; PEREIRA, CARVALHO, PRADO 2002; SOARES, ABRUNHOSA, VENÂNCIO 2013; SOLDATI, 2010; WELKE et al., 2009).

Como as micotoxinas são produzidas a partir de grão comuns a alimentação cotidiana da população como arroz, amendoim, milho a exposição é mais frequente e os riscos associados ao consumo são maiores, assim como os gastos com saúde. O conhecimento dos fatores que favorecem a proliferação e o desenvolvimento dessas substâncias é importante para traçar estratégias de controle e assim obter um melhor aproveitamento dos alimentos sem riscos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Retratar os efeitos nocivos resultantes da ingestão de alimentos contaminados com micotoxinas.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as principais espécies de fungos produtores de micotoxinas;
- Relatar a ocorrência de micotoxinas produzidas por fungos em alimentos;
- Discutir sobre os efeitos carcinogênicos, mutagênicos e hepatotóxicos das micotoxinas no organismo.

3 METODOLOGIA

A metodologia se deu por meio de pesquisa de revisão bibliográfica realizada entre os meses de agosto e outubro de 2014, em livros da biblioteca da instituição e sites da internet. As buscas foram feitas em bases de dados como Google Acadêmico e Pubmed por palavras como: micotoxinas, efeitos ao organismo, efeitos renais, neoplasias hepatocelular. A preferência foi por artigos publicados entre os anos de 2000 a 2014. A pesquisa também ocorreu em sites de órgão do governo como Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA).

4 REFERENCIAL TEÓRICO

Os fungos utilizam para seu crescimento exponencial metabólitos primários. Podem ser ácidos nucleicos, proteínas, carboidratos ou principalmente lipídeos totais. Metabólitos secundários são compostos que não são essenciais para o crescimento do fungo, dentro deste grupo temos os antimicrobianos e as micotoxinas, que são produzidas a partir de condições externas favoráveis e nutrientes adequados (FORSYTHE, 2010).

As micotoxinas podem contaminar tanto alimentos prontos para consumo humano, como matérias primas para produção ou ração para animais (FORSYTHE, 2010). Quando ingerida causa micotoxicose, que pode gerar danos relacionados ao desenvolvimento do organismo, prejudicando funções orgânicas, e desenvolvendo tumores, podendo inclusive, ser letal. Os órgãos mais frequentemente afetados são o fígado (GOULART et al., 2011; PIETSCH et al., 2014; ROCHA, 2011), os rins (MIGLINO, 2012; BALDON et al., 2013), e sistema imunológico (GERTNER; SANTIN; SAAD, 2008). Os sintomas vão desde náuseas e vômitos até a falta de coordenação dos movimentos e morte (BORGES, PIMENTEL, TALAMINI, 2002).

Assim as micotoxinas são produzidas por determinadas espécies de fungos filamentosos, que atuam em diferentes partes do organismo. São quimicamente diversas e podem estar contidas no interior dos esporos, em seus micélios, ou então serem liberadas no alimento contaminado por estes microrganismos (BORGES; PIMENTEL; TALAMINI, 2002). Aparentemente sem qualquer função no metabolismo normal dos fungos, são produzidas, ainda que não exclusivamente, à medida que o fungo atinge a maturidade (EMBRAPA, 2007).

4.1 Principais espécies de fungos produtores de micotoxinas

Inúmeras são as espécies de fungos toxigênicos que tem capacidade de usar grãos como substrato e produzir metabólitos tóxicos, porém os gêneros *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium*, são encontrados com maior frequência sendo responsáveis pela produção da maioria das micotoxinas até hoje conhecidas e estudadas. A diferenciação dos gêneros é feita por meio das características que cada colônia apresenta (KELLER, 2009; RUPOLLO et al., 2006).

A identificação de cada um dos fungos tem como fundamento a observação da morfologia da colônia desenvolvida e seus aspectos microscópicos. A análise da colônia visa

observar: cor, textura, superfície, pigmento difusível no meio de cultura, entre outros (BRASIL, 2004). A figura 1 apresenta os três principais gêneros de fungos produtores de micotoxinas e as características de cada colônia e a temperatura ideal para o crescimento.

Figura 1: Características morfológicas e temperatura de crescimento das colônias.

Fungo	Colônia	Temperatura Ideal
<i>Aspergillus</i>	Negra, marrons, verdes, amarela a incolor (MURRAY, 2006).	20°C (ROSSETTO et al., 2005)
<i>Penicillium</i>	Aveludada, algodosa, funicular de coloração verde ou roseadas (KELLER, 2009).	25°C (OLIVEIRA et al., 2007)
<i>Fusarium</i>	Conídios em forma de foice (HERMANNNS, 2006).	20 a 30°C (GOMES, 2003)

O *Aspergillus* spp. cresce em cultura como bolor hialino, a aparência da colônia pode fornecer uma sugestão inicial quanto à espécie, mas a identificação definitiva exige exame microscópico. Crescem como hifas ramificadas e septadas, que produzem cabeças conidiais, as quais consistem em um coniodóforo com uma vesícula terminal na qual nascem uma ou duas camadas de fiálides. Que por sua vez produzem colunas de conídeos esféricos que são propágulos infecciosos, e a partir de sua morfologia e disposição é feita a identificação da espécie de *Aspergillus* (MURRAY, 2006).

Os fungos do gênero *Penicillium* geralmente invadem os grãos antes da colheita, a umidade relativa de 70% favorecem o crescimento fúngico e condições que lesam os grãos, como insetos e fatores mecânicos podem aumentar a invasão (KELLER, 2009).

O gênero *Fusarium* produz micélio grande de aspecto cotonoso, é o principal contaminante do milho, é um fungo fitopatogênico, geralmente infecta os cereais ainda no campo. A característica morfológica principal deste gênero é a forma de foice de seus conídios. Eles emergem de células conidiogênicas (fiálides) e podem apresentar-se isoladamente ou agrupados em massas crescendo diretamente do micélio. Raramente são encontrados sozinhos, são aeróbios, a faixa de pH para seu desenvolvimento pode variar de 2

a 8 e são encontrados no solo, nos vegetais em decomposição e nos frutos maduros (GOMES, 2003; HERMANNNS et al., 2006; KELLER, 2009; SANTIN et al., 2000; SOLDATI, 2010).

É importante ressaltar que as condições ótimas de crescimento do fungo não são necessariamente as mesmas para a produção de micotoxinas. Porém, se controlado crescimento do fungo, indiretamente pode-se controlar a produção de micotoxinas. Pode ocorrer também o efeito sinérgico, quando espécies diferentes de fungo contaminam o mesmo alimento, assim em condições apropriadas mais de uma toxina é produzida utilizando o mesmo substrato. Surgindo ai a necessidade de conhecer cada toxina separadamente (OGA, CAMARGO, BATISTUZZO, 2008).

4.2 Principais micotoxinas produzidas por fungos

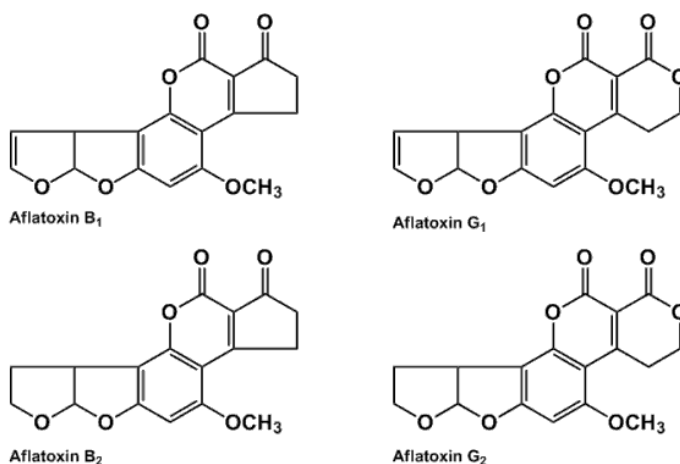
Os fungos filamentosos possuem um papel de patógenos oportunistas, além disso, ao causar a deterioração de alimentos podem produzir toxinas que causam uma variedade de doenças e síndromes clínicas tanto em animais como no homem. Em boa parte dos produtos alimentícios já foram encontrados um ou mais tipos de micotoxinas, e apesar de hoje serem conhecidas inúmeras as mais frequentemente presentes nos alimentos são: aflatoxinas, ocratoxina, zearalenona, tricotecenos, patulina e fumonisinas (MURRAY, 2006; OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

As aflatoxinas são metabólitos carcinogênicos, teratogênicos (RAMOS, 2010) e mutagênicos produzidos por vários tipos de fungos e estão presentes em diversos produtos: amendoim, castanha, milho, arroz, trigo, cevada, cerveja, leite, carne entre outros (ARAÚJO, 2012). São produzidas principalmente por *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*, porém muitas outras espécies de *Aspergillus* também produzem Aflatoxinas (MURRAY, 2006).

O problema das aflatoxinas surgiu na Inglaterra em 1960, quando farelo de amendoim, que é componente de rações, provocou mortalidade em mais de 400.000 perus. Foi detectado que as rações apresentavam grande número de hifas, isolou-se e classificou-se como fungo *Aspergillus flavus*. O fator tóxico foi denominado aflatoxina, devido ao fungo produtor, que são separados em quatro componentes com fluorescência azul e verde, sob luz violeta, isto é, aflatoxina B1 (blue) e B2 e G1 (green) e G2. Exames histopatológicos nas aves revelaram sempre lesões necróticas no fígado e nos rins, bem como proliferação dos ductos biliares (SOLDATI, 2010).

As aflatoxinas B1, B2, G1 e G2, são representadas estruturalmente na figura 2, estão presentes nos cereais e a proporção é dependente da espécie de *Aspergillus* presente. O *Aspergillus flavus* produz aflatoxinas B1 e B2, enquanto o *Aspergillus parasiticus* produz as aflatoxinas B1, B2, G1 e G2. A toxicidade das aflatoxinas decresce na ordem B1>B2>G1>G2. A G1 possui a metade da toxicidade de B1, a sua produção é favorecida pela temperatura de 23°C a 26°C (SOLDATI, 2010).

Figura 2: Estrutura molecular da aflatoxina B1, B2, G1, G2.



Fonte: FORSYTHE (2010)

Denominadas furanocumarinas, as aflatoxinas, possuem um núcleo, cumarina, associado ao furano e a lactona. As aflatoxinas do grupo B, possuem anel ciclopentenona e as do grupo G, lactona insaturada, enquanto as do grupo M são derivados hidroxilados de B1 e B2. A AFM1 é a forma hidroxilada da aflatoxina B1 aparece em leite, carne, ovos, urina e fezes como produto do seu metabolismo e o processo térmico não afeta sua concentração (ARAÚJO, 2012).

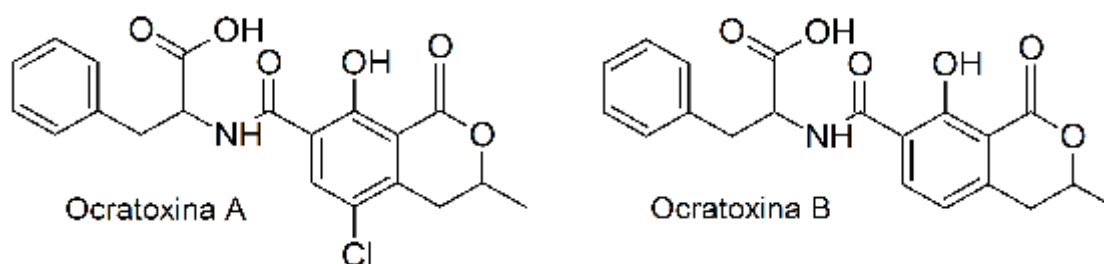
No caso da AFB₁, a mais tóxica das aflatoxinas, é rapidamente absorvida via trato gastro intestinal, entrando na circulação sanguínea através da via porta e transportada para o fígado onde é biotransformada. Uma parte é ativada e exerce efeitos tóxicos, interagindo com o DNA e algumas enzimas. A outra parte pode ser conjugada com proteínas, e posteriormente ser excretadas do organismo (ARAÚJO, 2012; OGA, CAMARGO, BATISTUZZO, 2008).

As ocratoxinas foram descobertas por um grupo de cientistas em 1965, na África do Sul, foi primeiramente isolada em torta de milho. Os fungos produtores são os do gênero *Aspergillus* e *Penicillium*, principalmente pelo *Aspergillus alutecus*. Os danos e o efeito letal

podem variar de acordo com o animal e o tipo de ingestão, é uma potente micotoxina nefrotóxica que pode causar câncer em animais de laboratório e em suínos (IAMANAKA; OLIVEIRA; TANIWAKI, 2010).

Quanto a sua natureza química, as ocratoxinas A, B e C são um grupo de compostos que possuem uma Beta-fenilalanina ligada a uma isocumarina por ligação amida. A ocratoxina A apresenta fluorescência verde, possui uma molécula de cloro na fórmula, o que lhe confere uma maior toxicidade, representada na figura 3. A ocratoxina B apresenta fluorescência verde azulada, não tem cloro e, portanto não é tóxica. A ocratoxina C apresenta fluorescência verde, muito menos tóxica ainda (SOLDATI, 2010).

Figura 3: Estrutura molecular Ocratoxinas A e B.



Fonte: FORSYTHE (2010)

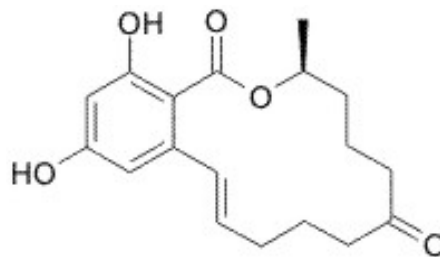
Experimentalmente, acredita-se que o mecanismo de ação tóxica da ocratoxina está relacionado à inibição competitiva de enzimas da cadeia respiratória celular como a ATPase, succinato desidrogenase e da citocromo C oxidase. O outro mecanismo é a interrupção da síntese protéica pela ação competitiva do fenilalanil-tRNA sintetase (HUSSEIN et al., 1999 *apud* KRUGER, 2006).

Na década de 1930, foi verificado que porcas que haviam se alimentado com rações mofadas apresentavam glândulas mamárias e vulvas superdesenvolvidas. Porém somente estudos posteriores a 1960 demonstraram ser Zearalenona a responsável pelos sintomas de hiperestrogenismo (SOLDATI, 2010).

Produzida por várias espécies de *Fusarium* que cresce em temperatura entre 0°C e 40°C, sendo que a temperatura ideal fica entre 20°C e 25°C. Contudo a toxina é produzida a temperaturas baixa cerca de 12°C. O que sugere a prevalência favorecida em regiões de temperatura alternada, dias quentes e noites frias (SOLDATI, 2010).

A Zearalenona, figura 4, é uma lactona do ácido resorcílico, cuja estrutura sugere que ela seja sintetizada pela via do acetato-polimalonato, resultando na condensação de unidades de acetato (RUPOLLO et al., 2006). Possui um grande anel, compreendendo 13 carbonos, é estável ao rompimento hidrolítico, que é atribuído a presença de um grupo metil secundário que impede que ataques nucleofílicos sejam efetivados na carbonila da lactona (OGA, CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

Figura 4: Estrutura molecular Zearalenona.



Fonte: FORSYTHE (2010)

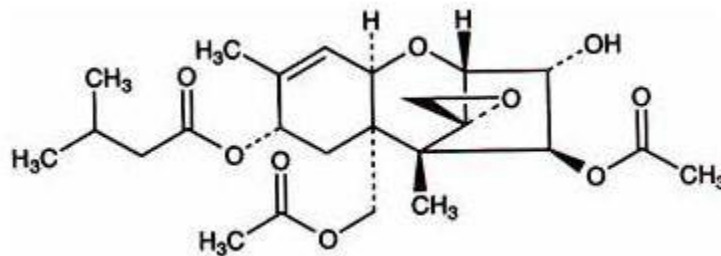
A zearalenona é absorvida no trato gastrointestinal, após se liga as imunoglobulinas do sangue, sendo transportadas para o fígado ocorrendo à metabolização e distribuição para os tecidos do trato reprodutivo. Além disso, a micotoxina e seus metabólitos também podem ser encontrados no tecido adiposo e outros órgãos (KUIPER-GOODMAN et al., 1987 *apud* ANDRETTA, 2010).

Uma série de doenças em cavalos foram registradas na década de 1931 na ex-União Soviética, uma delas se destacou pelo desenvolvimento de inflamação do trato digestivo e alterações nas células sanguíneas, quase sempre resultando na morte do animal. Estudos demonstraram que fungos se desenvolviam na palha e nos grãos que os animais se alimentavam durante o inverno. No período após o degelo, os fungos se multiplicavam e produzindo a toxina, estas foram identificadas como diversos tricotecenos, sendo os fungos produtores o *Strachybotrys atra* e *Strachybotrys alternans* (SOLDATI, 2010).

Os tricotecenos são um grupo de mais de cem micotoxinas e possuem esse nome devido a sua estrutura química, são classificadas em tipo A, na qual se encontram as toxinas T-2 representada estruturalmente na figura 7, HT-2, 15-monoacetoxiscirpenol (15-MAS) e diacetoxiscirpenol (DAS), e em tipo B, na qual está o deoxinilvalenol (DON representada estruturalmente na figura 8 ou vomitoxina) (SANTIN, 2000).

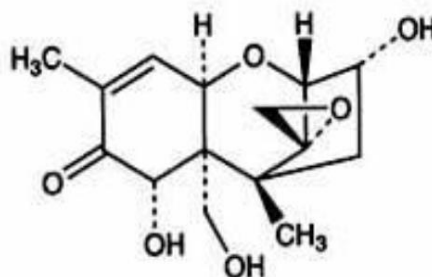
São produzidos principalmente no trigo, cevado, aveia, centeio e milho, sua produção depende das condições climáticas, quando a temperatura é baixa (SOLDATI, 2010). São inibidores proteicos, essa inibição da síntese das proteínas após a exposição ao DON provoca, a nível neurológico, um aumento do consumo do aminoácido triptofano, e a sua síntese em serotonina, acredita-se que o seu aumento leva a anorexia e irritação gastrointestinal (GOMES, 2003).

Figura 5: Estrutura química da Micotoxina T-2.



Fonte: GOMES (2003)

Figura 6: Estrutura química da Vomitoxina deoxinilvalenol DON.



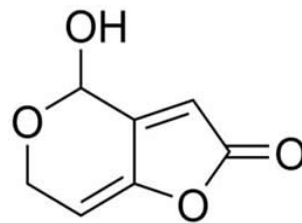
Fonte: GOMES (2003)

A patulina é uma micotoxina que ocorre, sobretudo em maçãs e produtos alimentares derivados destes como sumos ou purés. O seu principal produtor é *P. expansum* que possui uma relação ecológica muito próxima com estes frutos, causando a sua podridão. Pêras, pêssegos, uvas e alguns vegetais frescos são também susceptíveis a contaminação por *P.*

expansum, sua estrutura química esta representada na figura 7, uma lactona do grupo dos policetídeos (SOARES, ABRUNHOSA; VANÂNCIO, 2013).

Os efeitos agudos tóxicos são caracterizados por distúrbios respiratórios e motores, espasmos, asfixia, hemorragia no pulmão e no cérebro, a dose letal para ratos é de 10 a 15mg/kg (SODATI, 2010). A provável atividade carcinogênica da patulina deve-se à alfa e beta instauração ou à formação da dupla ligação na posição 4 do anel lactona da molécula (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

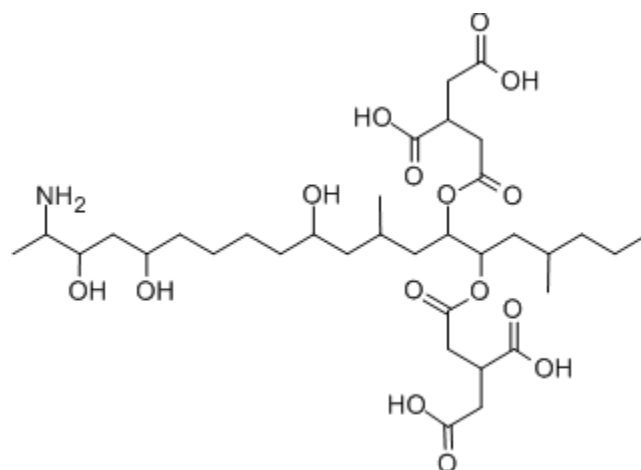
Figura 7: Estrutura molecular Patulina.



Fonte: FORSYTHE (2010)

As fumonisinas dividem-se em vários grupos estruturais distintos, as mais relevantes pertencem à serie B. A fumonisina B1 (FB1), figura 8, é de todas a mais abundante, pois representa cerca de 70% do total das fumonisinas produzidas por *Fusarium verticillioides* e *F. proliferatum*. As fumonisinas encontram-se quase exclusivamente no milho e pontualmente no trigo, centeio, painço, sorgo, chá e arroz (SOARES; ABRUNHOSA; VANÂNCIO, 2013).

Figura 8: Estrutura molecular Fumonisina B1.



Fonte: FORSYTHE (2010)

O mecanismo de ação das fumonisinas ainda não é total conhecido, acredita-se que a FB1 interfere na biossíntese de esfingossina pela sua semelhança com a molécula. A inibição

de biossíntese dos esfingolipídeos pode ter um profundo efeito sobre a célula, uma vez que esses componentes têm papel importante na estrutura da membrana, comunicação celular, interação intracelular e matriz celular, regulação de fatores de crescimento, como mensageiro de vários fatores, incluindo fator de necrose de tumor, interleucina 1 e fator de crescimento de nervos (WANG et al., 1991 *apud* POZZI et al., 2001).

4.3 Formas de contaminação

Os microrganismos contaminam os alimentos em qualquer estágio de produção, lavagem, manuseio, processamento, estocagem, distribuição, ou preparo para o consumo quando embalados. A forma como essa contaminação se expande depende do alimento contaminado e microrganismo envolvido, podendo penetrar no interior do fruto sem deteriorar a parte exterior ou se instalar somente na parte posterior do alimento (SOLDATI, 2010).

A contaminação de leite, carne e ovos é resultante do consumo de ração contaminada pelos animais. A aflatoxina B1 quando ingerida por animais em lactação é transformada algumas horas depois em seu derivado hidroxilado, denominado aflatoxina M1, encontrada no leite ligado à caseína. Com a precipitação da caseína durante a fabricação do queijo, ocorre também a concentração da aflatoxina no produto final. Demonstrando a exposição que a sociedade se encontra e a importância das boas práticas agrícolas no momento da colheita e do armazenamento, mesmo quando se tratar de alimento destinado para o consumo animal (ARAÚJO, 2012).

O nível atual dos conhecimentos científicos ao que se refere as micotoxinas e o melhoramento na produção e armazenamento não impedem o desenvolvimento destes bolores, desta forma, não é possível eliminar completamente a presença dos fungos produtores nem as toxinas, assim é necessário um controle de temperatura, umidade, tempo de armazenamento, com a intenção de diminuir ao máximo as condições favoráveis a esse crescimento (FERNANDES, 2007).

4.4 Fatores que favorecem a produção de micotoxinas

Os fungos apresentam uma grande versatilidade para crescer em substratos e condições que outros microrganismos não são capazes de utilizar, como por exemplo:

a) crescimento em condições de atividade de água(*aw*) reduzida: dentro do limite de 0,65 até 0,99;

- b) crescimento em condições de pH reduzido: 3,0 e abaixo;
- c) crescimento em uma ampla faixa de temperatura < 0 °C a 40 °C;
- d) utilização de uma grande versatilidade de substrato como fontes de carbono, nitrogênio e energia;
- e) capacidade de esporulação e disseminação em diferentes condições.

Fungos produtores de micotoxinas podem ser classificados em três grupos, conforme o habitat e os substratos oferecidos para o seu desenvolvimento da seguinte forma: fungos de campo: são aqueles que geralmente contaminam o alimento antes mesmo das colheitas; fungos de armazenamento: são aqueles que se desenvolvem durante o armazenamento do alimento e são os principais responsáveis pela deterioração dos cereais, matérias primas e das rações, e fungos de decomposição: que são os que tornam os alimentos impróprios para o consumo (GIMENO, 1998; MÍDIO; MARTINS, 1995 *apud* FILHO 2001).

Deste modo, os variados fatores envolvidos na produção de micotoxinas existem os relacionados à própria fisiologia e bioquímica dos fungos, mas estes toxigênicos e os fatores extrínsecos (ambientais), tais como: umidade, substrato, temperatura, interação microbiana, entre outros (SOLDATI, 2010).

4.5.1 Composição Gasosa do Ambiente

Boa parte dos fungos é aeróbia, com isso qualquer mudança na atmosfera pode influenciar na produção de toxinas, em ambientes com maiores quantidades de dióxido de carbono e ou nitrogênio, por exemplo, o crescimento de toxinas é diminuído (SOLDATI, 2010). Porém algumas espécies que causam deterioração de grãos em armazenamento são capazes de crescer em atmosfera com 0,1 a 0,2% de oxigênio, ou em atmosfera contendo mais que 80% de dióxido de carbono (IAMANAKA, OLIVEIRA, TANIWAKI , 2010).

4.5.2 Água

A água individualmente é provavelmente o fator que mais interfere na alteração dos alimentos, porém sua alta concentração não indica clara deterioração, pois é necessário que ela esteja na forma livre. O termo *A_a* indica a intensidade das forças que unem a água com outros componentes não aquosos, ou seja, esse parâmetro mede a água que se encontra disponível (livre) no alimento para os microrganismos. Assim, *A_a* varia de zero a um, sendo que zero corresponde a ausência de água livre, e um se refere a água pura (GAVA, 2012).

A maioria dos fungos necessita de umidade relativa acima de 70% e um mínimo de atividade de água (Aa) para crescer. As toxinas podem ser produzidas em atividades de água que vão de 0,60 a 0,90 em alimentos de umidade intermediária. Os fungos são mais resistentes aos efeitos das condições de baixa Aa do que as bactérias e leveduras (IAMANAKA, OLIVEIRA, TANIWAKI, 2010).

A atividade de água requerida para o crescimento do *A. flavus* é de 0,78 a 0,90. Para a produção da aflatoxina os valores são de 0,83 a 0,87 (GAVA, 2012). Rupollo e colaboradores (2006), observou que em ambiente com 21% umidade, grão de aveia apresentam uma maior incidência do gênero *Fusarium* e para os gêneros *Aspergillus* e *Penicillium* a umidade era de 18%. Ou seja, esse é um fator que favorece a produção de micotoxinas.

Em um trabalho de Netto e colaboradores (2002), foi relacionada a sazonalidade e presença de micotoxinas em alimentos fornecidos para animais, verificou que houve uma maior ocorrência de resultados positivos durante o período do inverno. Segundo a literatura isso ocorre, pois a umidade nessa época do ano favorece o crescimento do fungo. Soldati (2010), diz que para o crescimento de um fungo o ambiente precisa estar no mínimo com 70% de umidade.

4.5.3 Temperatura

A temperatura e o tempo estão intimamente relacionados à produção de toxina. Porém a temperatura mínima para o fungo crescer não é necessariamente a temperatura mínima com a qual a toxina é produzida, geralmente é uma temperatura maior. (SOLDATI, 2010) A maioria dos fungos que infectam as plantas na colheita é capaz de se desenvolver a temperatura de 0 a 30°C (ZORZETE, 2010).

A faixa de temperatura que é considerada ótima para a produção de micotoxinas está entre 24°C e 28°C, uma vez que tais valores estão relacionados ao crescimento e produção das micotoxinas não são fáceis de definição, em virtude da amplitude de ambientes que são habitats dos fungos (FIB, 2009).

O gênero *Fusarium* tem uma faixa de temperatura ótima para o seu desenvolvimento situada entre 20 a 25 °C. Contudo, suas toxinas são produzidas a temperaturas baixas, isto significa que o *Fusarium* produz as micotoxinas sob o efeito de choque térmico, principalmente com alternância das temperaturas, principalmente a diurna e a noturna. Para a

produção de zearalenona a temperatura ótima está em torno de 10-12 °C (MONTEIRO, 2012).

As espécies de *Aspergillus* em grãos de amendoim podem se desenvolver em cinco dias se incubados a temperatura de 20°C (ROSSETTO; SILVA; ARAÚJO, 2005), já nas amostras de solo à temperatura de 25°C por sete dias analisadas por Monteiro (2012), foram identificados além dessas, espécies do gênero *Penicillium*.

Dentre as ocratoxinas, a ocratoxina A (OA) tem sua produção máxima a temperatura de 30°C. E como a maioria da micotoxinas produzidas pelo fungos a OA é termicamente estável, o que ficou demonstrado após um estudo feito com semente de fava cozida, em que a quantidade de AO só foi reduzida em 20%, o que ficou constatado que ela não poderia ser eliminada pelos procedimentos normais de cocção (FIB, 2009).

4.5.4 pH

O pH do alimento também influencia no crescimento dos fungos, que normalmente se desenvolvem em pH ácido. Alimentos ácidos ou em fase de fermentação são ótimos para a proliferação de fungos e produção de micotoxinas (SOLDATI, 2010). Geralmente, a produção é favorecida em valores na faixa de 3,4 a 5,5. (ARAÚJO, 2012).

4.5.5 Substrato

Em geral, substrato com elevado teor de carboidrato é mais susceptível ao crescimento fúngico. Entretanto, alguns fungos podem produzir toxinas em substratos ricos em gordura e proteína e a presença de aflatoxinas em amendoim e queijo, evidenciam essa afirmativa (ARAÚJO, 2012; GONÇALEZ et al., 2013; TROMBETE, 2012).

4.6 Micotoxinas em alimentos

Historicamente, o amendoim tem apresentado elevados índices de contaminação por aflatoxinas, assim como fumonisinas em milho e desoxinivalenol no trigo. Em alimentos de origem animal o leite, que é um dos principais componentes da alimentação infantil, aparece como uma fonte de contaminação indireta seguido de carne e ovos (MAZIERO, BERSOT, 2010).

Entre julho de 2001 e novembro de 2002, Sassahara; Yanaka; Netto (2003), avaliaram a qualidade de alimentos fornecidos a bovinos em propriedades produtoras de leite na região norte do estado do Paraná. Das 272 amostras coletadas para análise de aflatoxinas, 13,6% foram positivas. A contaminação foi maior em rações comerciais. Preparadas em grãos, segundo os autores, justificado pelas condições de armazenamento e presença de roedores. E das 189 amostras para análise de Zearalenona 16,9% foram positivas, apresentando maiores concentrações em alimentos volumosos como silagens que são mais propícios a fermentação.

Silva e colaboradores, (2002), submeteu a análise trinta amostras de feijões adquiridos em Goiânia (Goiás) e obteve resultado positivo para aflatoxinas em apenas uma das amostras analisadas. As quantidades encontradas foram 2,5 ppb de G1 e 2,0 ppb de B1. Segundo a legislação o valor encontrado é insuficiente para tornar o produto impróprio para o consumo humano, o limite máximo tolerado dessas micotoxinas em feijões é de até 5µg/kg, porem isso não descarta o risco quando ha ingestão frequente do alimento.

Foi verificada a presença em níveis elevado da micotoxina Zearalenona em arroz comercializado na região sul do país, em um trabalho realizado por Nunes e colaboradores (2003). Um fato que chama a atenção é que o fungo do gênero *Fusarium*, que produz essa micotoxina não foi detectado. Segundo os autores a explicação se dá pelo fato da contaminação ter ocorrido no campo, e possivelmente foram substituídos por outros gêneros uma vez que as toxinas permaneceram. Hoeltz e colaboradores (2009), também analisou a contaminação fúngica por micotoxinas na produção de arroz, e os gêneros predominante encontrados foram *Aspergillus e Penicillium* sendo que não foram detectadas aflatoxinas ou outras micotoxinas nas amostras analisadas.

Hermanns e colaboradores (2006), realizaram um estudo com intuito de identificar os pontos críticos de crescimento fúngico e produção de Fumonisin. Testaram a capacidade de cepas de *Fusarium spp* em produzir micotoxinas utilizando milho como substrato. O experimento indicou a presença de cepas potencialmente toxigênicas na fase de grão farináceo, um ponto critico de controle, que segundo o autor é um marco inicial na produção de toxinas e mostra a necessidade da adoção de medidas preventivas. Um outro estudo realizado por Oliveira e colaboradores (2010), com milho, apresentou resultado positivo para aflatoxinas. Das amostras analisadas, 70% apresentaram concentrações que variaram entre 1,0 e 2,6 ppb de toxinas, valor acima do limite máximo tolerado definido pela ANVISA, representando um risco à saúde humana.

Vecchia e Castilhos (2007), realizaram um estudo baseado na identificação de colônias fúngicas produzidas durante um ano a partir de grãos de granola comercializada em Porto Alegre. Verificaram uma baixa incidência do gênero *Fusarium* spp em todas as estações do ano, sendo o menos representativo entre os grupos analisados. No mesmo estudo o fungo com maior incidência de contaminação foi *Aspergillus* spp, considerando as quatro estações do ano nas amostras lacradas das bancas.

Em 2008, Martins e colaboradores realizaram um trabalho de mensuração de aflatoxinas em amostras de amendoim e paçoca disponíveis no mercado para consumo humano, obteve resultado positivo de 38% e 13%, respectivamente. Demonstrando que mesmo que as altas possibilidades de ocorrência da toxina nesses alimentos já sejam conhecidas, as medidas de prevenção e controle podem não estar sendo totalmente seguidas, uma vez que o estudo é recente.

Silva e colaboradores (2002) e Welke e colaboradores (2009), relataram em seus estudos uma preocupação com a patulina, micotoxina comumente encontrada em maçãs. O suco é produzido a partir de frutas que geralmente não são aceitas pelo mercado para o consumo *in natura*, assim o que é compreendido como uma forma de prevenir o desperdício aparece como fonte potencial de contaminação. As perdas são também econômicas em caso de exportação para países que não toleram essa toxina. Por isso as boas práticas de seleção também para escolha de frutas na produção de suco natural é aceita como a melhor alternativa na prevenção de possíveis prejuízos a saúde e financeiro.

Todas as medidas na obtenção, produção, processamento, armazenamento e consumo dos alimentos devem ser orientados de modo a evitar a contaminação destes alimentos por patógenos, bem como manter em baixos níveis outros microrganismos contaminantes, impedindo seu crescimento ou desacelerá-lo. Embora o envolvimento de micotoxinas em toxicoses de animais estejam claras, não há evidencia direta, na forma de experimentos em humanos, porém, evidências indiretas existem (SOLDATI, 2010).

4.7 Riscos associados ao consumo

O desenvolvimento da pesquisa científica nas diversas áreas do conhecimento tem contribuído bastante para elucidar questões quando se trata de exposição humana à substâncias químicas presentes na dieta, no que diz respeito à avaliação de riscos associados ao consumo, visto que a presença no alimento não pode ser totalmente eliminada (CALDAS,

JARDIM, 2009). Os prejuízos causados pelas micotoxinas inclui além da possibilidade da perda de vida humana e animal, gastos com saúde, custos veterinários e redução na produção animal e também do alimento (VITORINO, 2011).

A aflatoxina se liga fortemente ao DNA e RNA. Em nível molecular interferem na replicação do DNA ou na transcrição do RNA mensageiro em proteínas. A formação do complexo Aflatoxina-DNA representa a lesão inicial produzida pela aflatoxina, possivelmente leva a mutação e ao câncer, pela sua incapacidade de servir para duplicação e síntese proteica (ARAÚJO, 2012).

Pierezan e colaboradores (2012) realizaram um estudo com bezerros para avaliar a influência de doses diferentes de aflatoxina B1, em relação a produtividade e aos aspectos clínicos patológicos da intoxicação nesses animais. Os sinais clínicos observados foram perda de apetite, diminuição de peso, diarreia e icterícia, foram verificados também danos hepáticos e renais. A contaminação humana pode ocorrer pelo consumo da carne desse animal, porque a toxina pode ser transmitida através da carne e do leite.

Com a intenção de avaliar os efeitos das aflatoxinas a nível eritrocitário, Lopes e colaboradores (2010) e Vieira e colaboradores (2006), realizaram um estudo com peixes da espécie *jundiá*, com a adição da micotoxina a dieta dos alevinos. Ao final de cada um dos experimentos foi observada uma redução dos níveis de hemoglobina, na taxa de hematócrito e nos níveis de glicose, revelando que a ingestão gera danos ao organismo do peixe e por consequência diminuição da qualidade desse alimento no consumo humano.

A redução do ganho de peso e hipertrofia renal severa associado à megalocitose e apoptose em graus entre leve e moderado foram verificados em aves de corte alimentadas com milho naturalmente contaminado por aflatoxinas, em um estudo realizado por Miglino (2012), demonstrando comprometimento do fígado e dos rins das aves analisadas. Nesse estudo foi observado que as aves alimentadas com a toxina apresentaram redução dos linfócitos T CD4+ e CD8 no epitélio intestinal, mostrando que essas aves estão mais expostas a doenças infecciosas e inflamatórias, caracterizando um risco se forem ingeridas.

Boeira (2012), realizou um trabalho com a intenção de investigar os efeitos tóxicos após a exposição oral aguda à micotoxina Zearalenona em camundongos machos de raça Swiss. Foi observado no sistema reprodutivo, a redução da motilidade e da quantidade dos espermatozoides devido o potencial tóxico que o metabólito da micotoxina possui e o efeito nocivo foi verificado no sistema hematológico pelo aumento do número de leucócitos totais e diminuição do número de linfócitos e plaquetas.

Um estudo realizado por Baldon e colaboradores (2013), onde foi administrada ração contaminada com a micotoxina fumonisina B1 (6mg/kg), por 42 dias em ratos, observou-se um aumento significativo na excreção urinária de potássio, um parâmetro usado para análise da função tubular renal. Porém não houve mudança na concentração plasmática de creatinina que é um marcador de função renal. A excreção de K^+ sozinho não caracteriza danos renais imediatos ao organismo, porém se a perda for constante, ou seja, a ingestão da toxina for gradativa, por um longo período de tempo, pode acarretar danos aos rins, evidenciando assim um possível risco associado à exposição crônica em caso de consumo por humanos.

Stoev (2010), realizou um estudo com pintos adicionando ocratoxina-A a ração dos animais. Verificou-se danos aos rins, fígado, órgãos linfoides, cérebro e na medula óssea, bem como alguns tumores nos rins, ureteres, fígado, baço e musculo das aves. A partir daí pode-se perceber o risco que existe no que se refere à ingestão de Ocratoxinas.

Novak e colaboradores (2002), buscava caracterizar os gêneros de fungos encontrados em leite humano ordenhado. Em um estudo com nutrízes, das 821 amostras analisadas 5,2% apresentaram contaminação. Sendo que 6,3% eram *Aspergillus niger*, 4,2% *Aspergillus* spp., 60,4% *Penicillium* spp. entre outros. Com esses resultados acredita-se que as condições higiênico-sanitárias não estão sendo seguidas no momento da coleta, ressaltando a importância da assepsia das mãos.

Compete ao setor ao setor alimentício oferecer ao consumidor produtos que atendam a todas as exigências de qualidade e segurança dos produtos ofertados à população. Os perigos de infecção ou intoxicação alimentares são muito menores quando acontece a inspeção das matérias primas, cuidados no cultivo e preparação dos alimentos, a observação dos regulamentos sanitários por parte dos manipuladores, pelo cumprimento de higiene e obediência as normas sanitárias (SOLDATI, 2010).

4.8 Legislação para limites máximos aceitáveis de micotoxinas no Brasil

As legislações desenvolvidas por órgão federais têm sido adotadas em muitos países com o intuito de proteger os consumidores contra os efeitos nocivos das micotoxinas em alimentos in natura e processados, e até mesmo em rações para animais de abate e de estimação (FERNANDES, 2007). A ANVISA dispõe através da RDC nº 07 de 18 de fevereiro de 2011, sobre o Limite Máximo Tolerado (LMT) de micotoxinas no Brasil, descrito na figura 9.

Figura 9: Limite máximo de micotoxinas tolerado no Brasil.

Micotoxina	LMT ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Aflatoxina M1	0,5 a 2,5
Aflatoxina B1, B2, G1, G2	1 a 20
Ocratoxina A	2 a 30
Desoxinivalenol (DON)	750 a 2000
Fumonisinias (B1 + B2)	200 a 2000
Zearalenona	Até 20
Patulina	Até 50

Fonte: BRASIL (2011)

A RDC n° 7/11 citada acima estipulou valores máximos de micotoxinas em alguns alimentos para consumo humano que deveria entrar em vigor gradativamente até 2016. Para alimentos destinados ao consumo infantil deveria entrar em vigor em imediato e para as demais categorias de interesse no ano seguinte (2012). No caso de matérias primas o cumprimento deveria ser a partir de janeiro de 2014, e com a intenção de igualar valores nacionais aos de outros países, em 2016 deveria ocorrer à redução desses valores. Dentre as toxinas estão Aflatoxinas (B1, B2, G1, G2), Ocratoxina A, Patulina, Desoxinivalenol, Fumonisinias (B1, B2) e a Zearalenona.

A Anvisa relatou ter participado em 23 de agosto de 2013 por meio de nota, de uma reunião sobre Micotoxinas em Trigo, com a Embrapa e a Coordenação Geral das Câmaras Temáticas do Ministério da Agricultura, onde a saúde do consumidor foi colocada em pauta com a importância de haver um controle no que diz respeito à concentração das toxinas em alimentos. O setor se mostrou apreensivo em relação aos valores estipulados para entrar em vigor em 2014 e 2016. A Anvisa ressaltou que os limites não poderiam ser revogados, mas que estavam abertos caso fossem apresentados dados científicos.

Em outubro do mesmo ano, o órgão federal, recebeu novamente representantes da Coordenação Geral das Câmaras Temáticas do Ministério da Agricultura que solicitaram a prorrogação até 2017 dos limites estabelecidos em 2012, para Micotoxinas DON em trigo e seus derivados descritos na RDC n° 7/11. Foi apresentada também uma proposta de

planejamento para obter dados necessários para avaliação dos riscos e caso fosse preciso revisão dos limites.

Em dezembro de 2013 a solicitação dos produtores rurais foi acatada junto com o compromisso de apresentação dos dados sobre o monitoramento da safra quanto a micotoxinas, sobre o consumo de grão na dieta do brasileiro e relação com outras partes do mundo.

O principal motivo para o adiamento da normativa nº7 de 2011 que estipula a concentração de limites máximos de micotoxinas em alimentos comercializados no Brasil é a falta de estudos práticos e concretos que relatem a realidade do país, porém existe o risco à saúde já relatado por outros países, caracterizando um risco a população em geral. A Anvisa como órgão regulador e fiscalizador, deveria levar esses dados já existentes em consideração e obrigar o cumprimento da normativa (BRASIL, 2013).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância do conhecimento das micotoxinas fúngicas nos alimentos, se deve ao fato de que a qualidade do alimento consumido, a saúde do consumidor e dos animais estão intimamente ligadas, de modo que, deve haver cautela no consumo de alimentos que sejam significativos habitats de fungos e tenham a potencial geração de suas micotoxinas. É essencial a observância de ações preventivas nas fases críticas do processo de fabricação do alimento, que incluem a produção, colheita e armazenamento, pois são estas as etapas primordiais para que o controle de multiplicação de fungos e suas micotoxinas sejam efetivos.

A partir dos dados obtidos através dessa revisão bibliográfica conclui-se que os riscos relacionados à ingestão de alimentos com micotoxinas provocam prejuízos a homeostase fisiológica humana, que foi verificado em estudos aqui relatados com animais de laboratório, desse modo, caracteriza-se como um problema de saúde, visto que o consumo de alimentos contaminados por causa da não observância das condições de higiene é constante, além do fato de que os fungos são microorganismos dispersos em diversos ambientes por suas características biológicas, o que torna a exposição a tais patógenos constante.

Conforme demonstrado, apesar dos riscos conhecidos e destacados pela literatura científica atualmente no que diz respeito à exposição dos consumidores as micotoxinas, aparentemente estes não são colocados em evidência ou não são aceitos como um risco eminente para os órgãos governamentais do setor, pois, a regulamentação que estabelece os limites máximos tolerados para micotoxinas publicada em 2011, até o presente momento não entrou totalmente em vigor. Deve-se destacar que a presença de micotoxinas deveria ser extinta dos alimentos, pelo fato de que os riscos não totalmente elucidados no que se refere à exposição crônica contínua.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRETTA I.; LOVATTO P.A.; LANFERDINI E. E.; LEHNEN C.R.; ROSSI C. A. R.; HAUSCHILD L.; FRAGA B. N.; GARCIA G. G.; MALLMANN C. A. Alimentação de leitões pré-púberes com dietas contendo aflatoxinas ou zearalenona. Arch. Zootec. 59 (225): p 123-130, 2010.

ARAÚJO, J. M. A. Química de alimentos: teoria e prática. Viçosa-MG: Imprensa Universitária Universidade Federal de Viçosa. 5º Edição. 2012. 601 p.

BALDON L. P.; EMERICH S.; BRANQUINHO N. T. D.; SCHAMBER C. R.; NATALI M. R. M.; BARONI E. A. Influência do prebiótico MOS sobre os efeitos da dieta contaminada com a micotoxina Fuminosina B1 sobre os rins de ratos wistar. Revista Saúde e Pesquisa. v. 6, n. 3, p. 409-418, set./dez, 2013.

BAPTISTA A. S.; HORII J.; BAPTISTA A.S. Fatores físico-químicos e biológicos ligados à produção de micotoxinas. **B.CEPPA**. Curitiba, v. 22, n. 1, p. 1-14, jan./jun, 2004.

BOEIRA S. P. **Caracterização de efeitos tóxicos decorrentes da exposição aguda a micotoxina Zearalenona em camundongos**. 2012. 101 f. Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Bioquímica pelo programa de pós-graduação em Bioquímica, da Universidade Federal do Pampa, UNIPAMPA.

BORGES R. L.; PIMENTEL C. I.; TALAMINI A. Contagem de fungos no controle de qualidade da erva-mate e isolamento de gêneros potencialmente micotoxigênicos. **B.CEPBP**. Curitiba, v. 20, n. 1, p. 103-110, jan/jun, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Deteção e identificação dos fungos de importância médica**. Ministério da Saúde. Salvador: Ministério da Saúde, 2004.

_____. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária EMBRAPA. **Micotoxinas: importância na alimentação e na saúde humana e animal**. Fortaleza, Ceará. 2007.

_____. Diretoria Colegiada. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº7 de 18 de fevereiro de 2011. **Limites Máximos Tolerados para Micotoxinas em Alimentos**. Brasília – DF.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Nota técnica n. 226, outubro de 2013.

JARDIM A. N. O.; CALDAS E. D. Exposição humana a substâncias químicas potencialmente tóxicas na dieta e os riscos para a saúde. **Química Nova**, Vol. 32, No. 7, 1898-1909, 2009.

COSTA J. A. A.; ZANLLA G. N. Identificação de fungos em derivados de milho comercializado em Primavera do Leste – MT. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 93 p. 109-113, 2012.

FERNANDES R. R. G. **Micotoxinas: A situação atual da legislação e metodologias analíticas**. 2007. 252 f. Dissertação (Mestrado em Química e Qualidade dos Alimentos)- Departamento de Química, Universidade de Aveiro, 2007.

FERREIRA H.; PITTNER E.; SANCHES H. F.; MONTEIRO M. C.; Aflatoxinas: um risco a saúde humana e animal. **Ambiência - Revista do Centro de Ciências Agrárias e Ambientais**. v. 2, n. 1, jan/jun. 2006.

FiB – Food Ingredients Brasil. As micotoxinas. Revista Fi, n. 7, p. 32-40, 2009.

FILHO, F. D. C. C. **Monitoramento de fungos toxigênicos e aflatoxinas em rações utilizadas na piscicultura em Teresina**, Piauí, Brasil. 2011. 43 f. Dissertação de Mestrado em Ciência Animal. Universidade Federal do Piauí – UFP, 2011.

FORSYTHE S.J.; **Microbiologia da Segurança dos Alimentos**. Artmed 2º edição 2010. Disponível em:

<<http://books.google.com.br/books?id=KKY5AgAAQBAJ&pg=PA283&dq=Micotoxinas&hl=ptBR&sa=X&ei=sxYrVMKgJaPOiwLDt4GwDw&ved=0CEYQ6AEwBg#v=onepage&q=Micotoxinas&f=false>>Acessado em setembro de 2014.

GAVA A. J.; SILVA C. A. B.; FRIAS J. R.G. **Tecnologia de Alimentos: Princípios e Aplicações**, São Paulo. Nobel. p. 511. 2012.

GERTNER L. R. S.; SANTIN E.; SAAD M.B. Influência da fumonisina sobre a resposta imunológica de aves: revisão bibliográfica. **Rev. Acad., Ciênc. Agrár. Ambient.**, Curitiba, v. 6, n. 3, p. 401-411, jul./set, 2008.

GOMES S. T. A. **Micotoxina do *Fusarium sp.* uma questão sanitária**. Brasília- DF. Universidade de Brasília, 2003.

GONÇALEZ E.; SILVA J. L. S.; REIS T. A.; NAKAI V. K. FELICIO J. D.; CORREA B.; Produção de aflatoxinas e ácido ciclopiazônico por cepas de *Aspergillus flavus* isoladas de amendoim. **Arquivo do Instituto Biológico**. São Paulo, v. 80, n. 3, p. 312-317, 2013.

GOULART P. F. P.; ROCHA J. S.; PIMENTA C. J.; OLIVEIRA R. M. E.; CHALFOUN S. M.; ALVES A. F. Consumo de aflatoxina B1 e ácido clorogênicos: um estudo sobre o peso de órgão e o ganho de peso em ratos wistar. **VII Simpósio de Pesquisa dos Cafés do Brasil** 2011. Araxá – MG

HERMANN G.; PINTO F. T.; KITAZAWA S. E.; NOLL I. B. Fungos e Fumonisinas no período pré-colheita do milho. **Ciência e Tecnologia Alimentar**. Campinas, p. 7-10, jan-mar, 2006.

HOELTZ M.; FAGUNDES C. A.; ALCAYAGA A. L.; NOLL I. B. Microbiota e micotoxinas em amostras de arroz coletadas durante o sistema estacionário de secagem e armazenamento. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 39, n. 3, p. 803-808, mai-jun, 2009.

IAMANAKA B. T.; OLIVEIRA I. S.; TANIWAKI M. H. **Micotoxinas em Alimentos**. Anais da Academia Pernambucana de Ciência Agrônômica. Recife, v. 7, p. 138-161. 2010.

KELLER K.M. **Estudo sobre a contaminação com espécies toxígenas, potencialmente produtoras de micotoxinas, em rações destinadas à alimentação de eqüinos**. 2009. 75 f.

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no Curso de Pós- Graduação em Ciências Veterinárias, Área de Concentração em Sanidade Animal. Seropédica, Rio de Janeiro, 2009.

KRUGER C. D. Ocratoxina A em suínos abatidos no estado do Rio de Janeiro sob inspeção sanitário. I Determinação de níveis séricos por cromatografia líquida. II Correlação com as lesões renais e hepáticas. 2006. 81 f. Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de concentração: Higiene Veterinária e Processamento Tecnológico de Produtos de Origem animal. Niterói 2006.

LOPES P. R. S.; POUHEY J. L. F. O.; ENKE D. B. S.; CAMARGO S. G. O.; CORREA G. F.; RIBEIRO C. L. G.; MALLMANN C. A.; PORTLENINHA M. K.; SANTIAGO M. F.; SOQUETTA M.; Efeitos das Aflatoxinas sobre os parâmetros eritrocitários de alevinos de Jundiá (*Rhamdiaquelen*). **Revista da FZVA**. Uruguaiiana, v. 17, n. 1, p. 1-13, 2010.

MARTINS I.; ROCHA M. D.; MAIA P. P.; RODRIGUES M. A. C.; Incidência de aflatoxinas em amostras de amendoim e paçoca comercializadas na cidade de Alfenas – MG, Brasil. **Revista Brasileira de Toxicologia**. v. 21, n. 1, p. 15-19, 2008.

MAZIERO T. M.; BERSOT L. S.; Micotoxinas em alimentos produzidos no Brasil. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**. Campina Grande, v. 12, n. 1, p. 89-99, 2010.

MIGLINO L. B. **Efeito de milho naturalmente contaminado com micotoxinas sobre imunidade e desempenho em frangos de corte.** 2012. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias) - Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

MONTEIRO M. C. P. **Identificação de fungos dos gêneros *Aspergillus* e *Penicillium* em solos preservados do cerrado.** 2012. 77 f. Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola, para obtenção do título de Mestre. 2012.

MURRAY P. R. **Microbiologia Médica**. 5ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 979 p.

NETTO D. P.; ZANLUCHI A. T.; SASSAHARA M.; YANAKA E. K.; Micotoxinas em alimentação animal no período de maio/1997 a março/2001 no Laboratório de Toxicologia Veterinária da Universidade Estadual de Londrina – Londrina – PR. **Semina: Ciências Agrárias**. Londrina, v. 23, n. 1, p. 63-69, jan./jun, 2002.

NOVAK F. R.; ALMEIDA J. A. G.; SANTOS M. J. S.; WANKE B. Contaminação do leite humano ordenhado por fungos miceliais. **Jornal da Pediatria**. v. 78, n. 3, 2002.

NUNES I. L.; MAGAGNIN G.; BERTOLIN T. E.; FURLONG E. B. Arroz comercializado na região sul do Brasil: Aspectos micotoxicológicos e microscópicos. **Ciência e Tecnologia Alimentar**. Campinas, p. 190-194, maio/ago, 2003.

OGA S.; CAMARGO M. M. A.; BATISTUZZO J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**. Atheneu. São Paulo. 2008. 3ª edição. 677 p.

- OLIVEIRA T. R.; BARANA A. C.; JACCOUD-FILHO D. S.; NETO F. F. Avaliação da contaminação por aflatoxinas totais e zearalenona em variedades de milho crioulo (*Zeamays L.*) através do método imunoenzimático ELISA. **Revista Brasileira de Tecnologia Agroindustrial**. Ponta Grossa – Paraná. v. 4, n. 02. p. 179-185, 2010.
- OLIVEIRA I. S.; LUZ E. D. M.N.; MOURA R. M.; MAIA M. L. Distribuição geográfica e diversidade morfológica de culturas de *Penicillium sclerotigenum* em Inhames no Brasil. **Fitopatol. Brasileira**. Recife PE. 32:131-136, 2007.
- PÁDUA R. A. F.; JUNIOR M. M. Aspectos toxicológicos e ocorrência de patulina em suco de maçã. **Semina: Ciências Agrárias**. Londrina, v. 26, n. 4, p. 535-542, out./dez, 2005.
- PEREIRA M. M. G.; CARVALHO E.P. C.; PRADO G. Crescimento e Produção de Aflatoxinas por *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*. **CEPPA**, Curitiba, v. 20, n. 1, jan./jun, 2002, 141 B.
- PIEREZAN F.; FILHO J. C. O.; CARMO P. M.; AIRES A.R.; LEAL M. L. R.; SOUZA T. M.; MALLMANN C. A.; BARROS C. S. L. Intoxicação experimental por aflatoxina em bezerros. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 607-618. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS. 2012.
- PIETSCH C.; SCHULZ C.; ROVIRA P.; KLOAS W.; HOLM P. B. Organ Damage and Hepatic Lipid Accumulation in Carp (*Cyprinus carpio L.*) after Feed-Borne Exposure to the Mycotoxin, Deoxynivalenol (DON). **Toxins** 2014, 6, p 756-778.
- POZZI C. R.; ARCARO J. R. P.; JÚNIOR I. A.; FAGUNDES H.; CORRÊA B. Aspectos relacionados à ocorrência e mecanismo de ação de fumonisinas. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.32, n.5, p.901-907, 2002.
- RAMOS C. I. **Teratogênese e histopatologia em larvas de Tilápia (*Oreochromis niloticus*) expostas à aflatoxina B1, micricistina e glifosato**. 2010. 104 f. Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado e Doutorado em Ciência de Alimentos da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciência de Alimentos. 2010.
- ROCHA J.S. **Consumo e bioproteção de componentes do café à presença de micotoxinas em ratos wistar**. 2011. 67 f. Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do programa de Pós-Graduação em Ciências dos Alimentos, para obtenção do título de Mestre. 2011. ok
- ROSSETTO C. A. V.; SILVA O. F.; ARAÚJO A. E. S. Influência da calagem, da época de colheita e da secagem na incidência de fungos e aflatoxinas em grãos de amendoim armazenados. **Ciência Rural**, Santa Maria, v35, n.2, p.309-315, mar-abr, 2005.
- RUPOLLO G.; GUTKOSKI C.; MARTINS I. R.; ELIAS M. C. Efeito da umidade e do período de armazenamento hermético na contaminação natural por fungos e a produção de micotoxinas em grãos de aveia. **Ciência Agrotecnológica**. Lavras, v. 30, n. 118-125, jan./fev., 2006.
- SANTIN E.; MAIORKA A.; ZANELLA I.; MAGON L. Micotoxinas do *Fusarium spp* na Avicultura Comercial. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.31, n.1, p. 185-190, 2000.

SAKATA R. A. P.; SABBAG S. P.; MAIA J. T. L. S.; Ocorrência de aflatoxinas em produtos alimentícios e o desenvolvimento de enfermidades. **Enciclopédia Biosfera**. Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.7, n.13, 2011.

SASSAHARA M.; YANAKA E. K.; NETTO D. P. Ocorrência de aflatoxinas e Zearalenona em alimentos destinados ao gado leiteiro na Região Norte do Paraná. **Semina: Ciências Agrárias**. Londrina, v.24, n. 1, p. 63-72, jan./jun, 2003.

SILVA J. L.; MESQUITA A. J.; OLIVEIRA J. P.; COSTA J. L. S.; RIBEIRO K. O.; NICOLAU E. S.; OLIVEIRA A. N. Ocorrência de Aflatoxinas em feijões comercializados no mercado varejista de Goiânia-GO. **Pesquisa Agropecuária Tropical**. Goiânia, p. 109-114, 2002.

SILVA, L. F. D. **Fungos**: um estudo sobre a sua ocorrência nos alimentos. 2008. 32 f. Trabalho de conclusão de curso em Especialização em Microbiologia. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, 2008.

SOARES C.; ABRUNHOSA L.; VENÂNCIO A. Fungos produtores de micotoxinas: impacto na segurança alimentar. **Portuguese Society for Microbiology Magazine**, 2013.

SOLDATI R. C. **Micotoxinas em alimentos vegetais**: Aspectos Gerais. Viçosa MG: Ixtlan, 2010. 119 p.

STOEV S. D. Studies on Carcinogenic and Toxic Effects of Ochratoxin A in Chicks. **Toxins**.v.2, p. 649-664, 2010.

TROMBETE F. M. **Avaliação da qualidade e pesquisa de aflatoxina M1 em queijo parmesão ralado**. 2012, 61 f. Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Área de Concentração em Ciência de Alimentos. Serópedica, Rio de Janeiro.

VECCHIA A. D.; CASTILHOS-FORTES R. Contaminação fúngica em granola comercial. **Ciênc. Tecnol. Alimentar**. Campinas, p. 324-327, abr.-jun, 2007.

VIEIRA V. L. P.; NETO J. R.; LOPES P. R. S.; LAZZARI R.; FONSECA M. B.; MENEZES C. C. Alterações metabólicas e hematológicas em Jundiás (*Rhamdia quelen*) alimentados com ração contendo Aflatoxinas. **Ciência Animal Brasileira**. Goiânia, v. 7, n. 1, p. 49-55, jan./mar, 2006.

VITORINO O. C. L. **Micotoxinas na alimentação e na saúde animal e humana**. 2011. 77 f. Dissertação de Mestrado em Engenharia Zootécnica Universidade dos Açores, Departamento de ciências agrárias.

ZORZETE, P. **Fungos, micotoxinas e fitoalexina em variedades de amendoim do plantio ao armazenamento**. 2010. 188 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2010.

WELKE J. E. HOELTZ M.; DOTTORI A.; NOL I. B.; Ocorrência, aspectos toxicológicos, métodos analíticos e controle da patulina em alimentos. **Ciência Rural**. v. 39, n. 1, jan-fev, 2009.