

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Chaiane Quevedo de Farias

**AVALIAÇÃO DO RISCO RELACIONADO À EXPOSIÇÃO A  
MICOTOXINAS ATRAVÉS DO CONSUMO DE DERIVADOS DE TRIGO**

Porto Alegre

2016

Chaiane Quevedo de Farias

**AVALIAÇÃO DE RISCO RELACIONADO À EXPOSIÇÃO A  
MICOTOXINAS ATRAVÉS DO CONSUMO DE DERIVADOS DE TRIGO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Comissão de Graduação do curso de Nutrição da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como  
requisito parcial e obrigatório para obtenção do título  
de Bacharel em Nutrição

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Juliane Elisa Welke

Porto Alegre

2016

### CIP - Catalogação na Publicação

Quevedo de Farias, Chaiane  
AVALIAÇÃO DE RISCO RELACIONADO À EXPOSIÇÃO A  
MICOTOXINAS ATRAVÉS DO CONSUMO DE DERIVADOS DE TRIGO  
/ Chaiane Quevedo de Farias. -- 2016.  
44 f.

Orientadora: Juliane Elisa Welke.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,  
2016.

1. micotoxinas. 2. trigo. 3. avaliação de risco.  
I. Elisa Welke, Juliane, orient. II. Título.

## RESUMO

Micotoxinas são metabólitos secundários tóxicos produzidos por fungos filamentosos, os quais podem contaminar cereais, tais como o trigo. A exposição às micotoxinas pode resultar em hiperestrogenismo, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e vômitos, que estão relacionados às seguintes micotoxinas zearalenona (ZEA), ocratoxina (OTA) e aflatoxina B1 (AFB1) e deoxinivalenol (DON), respectivamente. Os derivados de trigo fazem parte da alimentação diária em todo o mundo, o que ressalta a importância da avaliação do risco à saúde que esses compostos podem representar. O objetivo deste estudo foi caracterizar o risco relacionado a exposição as micotoxinas através do consumo de derivados de trigo, como pães, biscoitos e massas contendo micotoxinas. Este trabalho consiste em uma revisão sistemática que incluiu dados publicados na literatura entre os anos de 2008 e 2016. Através da pesquisa bibliográfica, verificou-se que poucos estudos têm se dedicado à avaliação de micotoxinas em derivados de trigo e estão restritos a poucos países. A porcentagem de amostras em que esses compostos tóxicos foram detectados foi elevada em alguns países, chegando a 94% na República Checa. Apenas um tipo de produto não continha alguma das micotoxinas pesquisadas, e refere-se ao espagete comercializado no Brasil. A AFB1 foi a única micotoxina encontrada acima do limite máximo estabelecido por legislação. A exposição a essa toxina pode representar risco para o consumidor, o que é preocupante pois a AFB1 é comprovadamente carcinogênica para humanos e possui elevada estabilidade ao tratamento térmico empregado nos alimentos. Os valores de ingestão diária estimada para ZEA, OTA e DON não ultrapassaram os parâmetros de ingestão segura estabelecidos pelo JECFA. Entretanto, é importante salientar que a população mundial pode consumir diariamente outros alimentos que também são fonte dessas micotoxinas, como centeio, aveia, pão, cervejas, milho e frutas secas, o que sugere atenção.

**Palavras-chave:** Micotoxinas, trigo, substâncias tóxicas, avaliação de risco.

## ABSTRACT

Mycotoxins are secondary metabolites produced by filamentous fungi, which may contaminate cereals, such as wheat. Hyperestrogenism effects, nephrotoxicity, hepatotoxicity and vomit have been well associated with the presence of zearalenone (ZEA), ochratoxin A (OTA) and aflatoxin B1 (AFB1) deoxynivalenol (DON). Wheat is the most important cereal consumed by the Brazilian population and wheat products, including bread, cake and biscuits are important components of the every day diet, not only in Brazil, but this occurs also in many countries. The estimative of exposure to mycotoxins have an important role as the presence of mycotoxins in human diet is a concern due to their toxicological properties. The objective of this work aims on the risk characterization related to the exposure to Mycotoxins, although the determination of the margin of exposure is in order to obtain reliable information about the real exposure of human population to mycotoxins. The present paper consists in a systematic review including literature data from 2008 to 2016. Throughout bibliographic research, only a few works have been focused on monitoring the occurrence of mycotoxins in foods and estimated daily exposure to these compounds. The occurrence of mycotoxins in wheat and wheat products is recognized all over the world, reaching sheer amounts in Czech Republic. In Brazil, only the spaghetti did not contained some of the mycotoxins. AFB1, the unique mycotoxin above the estimated margin of exposure value, have been classified as human carcinogens, representing risk. The diary intake of ZEA OTA and DON did not surpassed the estimated margin of exposure value established by JEFCA. However, it is important to note that the world population can consume daily other foods that are also the source of these mycotoxins, such as rye, oats, bread, beer, corn and dried fruits, which suggests attention.

**Keywords:** mycotoxins, wheat, toxic substances, risk assessment.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Estruturas químicas das aflatoxinas..... | 14 |
| <b>Figura 2.</b> Estrutura química da ocratoxina A.....   | 16 |
| <b>Figura 3.</b> Estrutura química da zearalenona.....    | 17 |
| <b>Figura 4.</b> Estrutura química do DON.....            | 18 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Ocorrência de ZEA, OTA DON e AFB1 em trigo e derivados em diferentes países.....  | 23 |
| <b>Tabela 2.</b> Ocorrência simultânea de ZEA, OTA, DON e AFB1 em trigo e seus derivados.....  | 25 |
| <b>Tabela 3.</b> Ocorrência e estimativa de ingestão de ZEA, OTA DON e AFB1 em produtos derivados de trigo em diferentes países.....   | 31 |
| <b>Tabela 4.</b> Média de peso e consumo per capita de pão integral e biscoito de acordo com faixa etária da população brasileira relatados na Análise do Consumo Alimentar Pessoal feita na Pesquisa de Orçamentos Familiares do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011) ..... | 35 |
| <b>Tabela 5.</b> Exposição diária estimada ao DON através do consumo de pão integral e biscoito considerando: (i) consumo e peso de acordo com a idade da população brasileira, relatado na Tabela 4, e (ii) os níveis de DON reportados por Savi et al. (2016). .....                               | 35 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|        |  |
|--------|--|
| AFB1   | Aflatoxina B1  |
| AFG2   | Aflatoxina G2  |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária               |
| BMD    | <i>Benchmark dose</i>                                  |
| DON    | Desoxinivalenol  |
| EFSA   | <i>European Food Safety Authority</i>                  |
| ERO    | Espécies reativas de oxigênio                          |
| IARC   | <i>International Agency for Research on Cancer</i>     |
| IBGE   | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística        |
| IDE    | Ingestão diária estimada                               |
| JECFA  | <i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additive</i> |
| MOE    | <i>Margin of exposure</i>                              |
| OMS    | Organização Mundial da Saúde                           |
| OTA    | Ocratoxina A   |
| Phe    | Fenilalanina   |
| PMTDI  | <i>Provisional Maximum Tolerable Daily Intake</i>      |
| POF    | Pesquisa de Orçamentos Familiares                      |
| PTWI   | <i>Provisional Tolerable Weekly Intake</i>             |
| RASFF  | <i>Rapid Alert System for Food and Feed</i>            |
| ZEA    | Zearalenona  |

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....   | 10 |
| <b>2 HIPÓTESE</b> .....   | 12 |
| <b>3 OBJETIVOS</b> .....  | 12 |
| 3.1 GERAL.....  | 12 |
| 3.2 ESPECÍFICOS.....  | 12 |
| <b>4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....  | 13 |
| 4.1 MICOTOXINAS.....  | 13 |
| 4.2 CARACTERÍSTICAS E EFEITOS TÓXICOS DAS PRINCIPAIS<br>MICOTOXINAS ENCONTRADAS NO TRIGO..... | 14 |
| <b>4.2.1 Aflatoxinas B1</b> .....   | 14 |
| <b>4.2.2 Ocratoxina A</b> .....   | 15 |
| <b>4.2.3 Zearalenona</b> .....  | 17 |
| <b>4.2.4 Deoxinivalenol</b> .....   | 18 |
| 4.3 OCORRÊNCIA DE MICOTOXINAS EM TRIGO E DERIVADOS .....                                      | 19 |
| <b>5 METODOLOGIA</b> .....  | 26 |
| 5.1 AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO A MICOTOXINAS ATRAVÉS DA DIETA.....                                | 26 |
| 5.2 CARACTERIZAÇÃO DO RISCO .....   | 27 |
| <b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....   | 28 |
| <b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....   | 34 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | 35 |

## 1 Introdução

O trigo é o segundo cereal mais consumido no mundo perdendo apenas para o arroz. Sua produção mundial é cerca de 600 milhões de toneladas por ano, e aproximadamente 75% da sua produção é convertida em farinha (FAO, 2016a), que por sua vez, é destinada principalmente para a produção de derivados de panificação (ABIP, 2016).

Nutricionalmente, o trigo é uma excelente fonte de energia, proteínas, vitaminas, sais minerais e fibras. Além disso, a partir de 2004 com a resolução de fortificação da farinha de trigo no Brasil, a fim de evitar a anemia e doenças do tubo neural, tornou-se um alimento adicionado de ferro e ácido fólico (ABITRIGO, 2016; BRASIL, 2002).

Apesar de seus benefícios à saúde, o trigo e os seus derivados podem conter compostos tóxicos, incluindo as micotoxinas. Micotoxinas são metabólitos secundários tóxicos produzidos por fungos em diversos produtos. A produção de micotoxinas pode ocorrer desde o cultivo até o armazenamento e depende de vários fatores determinantes, tais como a cepa fúngica, a temperatura e a umidade (MAGAN e OLSEN 2004; BENNETT e KLICH, 2003). Entre as principais micotoxinas encontradas no trigo e seus derivados destacam-se deoxinivalenol (DON), zearalenona (ZEA), ocratoxina (OTA) e aflatoxina B1 (AFB1) (VIDAL et al., 2013).

A contaminação do trigo e derivados com micotoxinas tem sido relatada em estudos de diferentes países, tais como a presença de DON, ZEA, OTA e AFB1 na Espanha (VIDAL et al., 2013) e na Sérvia (SKRBIC et al., 2012), ZEA e OTA em grãos de trigo na Romênia (ALEXA et al., 2013), AFB1 e ZEA em produtos derivados do trigo no Paquistão (IQBAL et al., 2014), ZEA em trigo produzido no Brasil (ALMEIDA-FERREIRA et al., 2013) e OTA, AFB1, ZEA e DON em produtos derivados de trigo na França (SIROT et al., 2013).

Em geral, os níveis de micotoxinas tendem a reduzir com o processamento dos alimentos, porém o mesmo pode não garantir a sua remoção total. O grau de redução das micotoxinas depende da estabilidade da toxina e do tipo e condições de processamento dos alimentos. A AFB1 é a micotoxina mais termoresistente que se conhece. Esta, por exemplo, é estável à 250°C, que é a temperatura na torrefação do amendoim. Entretanto a ZEA e a OTA podem ser degradadas nessas condições

(VIDAL et al., 2015; VALLE-ALGARRA et al., 2009; ZACHARIASOVA et al., 2012; KOSTELANSKA et al., 2011; VIDAL et al., 2014a,b).

A exposição às micotoxinas pode resultar em importantes efeitos biológicos negativos na saúde humana, dentre eles o hiperestrogenismo, a nefrotoxicidade, a hepatotoxicidade e os vômitos, que estão relacionados à ZEA, OTA, AFB1 e DON, respectivamente (ROCHA et al., 2014). Considerando suas toxicidades, a legislação brasileira estabelece limites máximos permitidos para AFB1 (5 µg/kg), OTA (10 µg/kg) e DON (750 µg/kg) em cereais e produtos de cereais e ZEA (100 µg kg<sup>-1</sup>) em farinha de trigo e produtos de panificação (BRASIL, 2011).

Tendo em vista que o consumo de derivados de trigo na forma de pães, biscoitos e massas é elevado na população mundial e que a ocorrência de ZEA, OTA, DON e AFB1 nestes alimentos é possível, torna-se necessária a avaliação do risco à saúde relacionado à exposição a estas micotoxinas.

## **2 Hipótese**

A hipótese do presente trabalho é que as micotoxinas, incluindo AFB1, OTA, ZEA e DON podem estar presentes nos alimentos em concentrações suficientes para causar complicações à saúde.

## **3 Objetivos**

### **3.1 Geral**

Verificar se a exposição estimada às micotoxinas presentes em produtos elaborados com farinha de trigo, segundo dados da literatura, representam risco para a saúde dos consumidores.

### **3.2 Específicos**

- Revisar dados da literatura sobre a ocorrência de DON, ZEA, OTA e AFB1 em derivados de trigo, incluindo pão, biscoitos e massas;
- Calcular a estimativa de exposição à estas micotoxinas através do consumo desses alimentos;
- Verificar se a população está exposta a níveis de micotoxinas que representam risco para a saúde.

## 4 Revisão bibliográfica

### 4.1 Micotoxinas

Micotoxinas são metabólitos secundários produzidos por fungos de determinados gêneros e supostamente sem nenhuma função em seu metabolismo. Estes compostos exibem efeitos tóxicos a vertebrados, que podem ser agravados em estados frágeis de saúde, como má nutrição e doenças infecciosas (BENNETT & KLICH, 2003; MURPHY et al., 2006). Os gêneros fúngicos frequentemente associados à produção de micotoxinas são *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium* e as micotoxinas produzidas por estes fungos incluem, por exemplo, aflatoxinas, OTA, DON e ZEA (MURPHY et al., 2006; VIDAL et al., 2013).

A produção destas micotoxinas depende de fatores determinantes, como a cepa fúngica, as técnicas de cultivo, o solo, a umidade relativa do ar, a temperatura e a atividade de água do alimento. A formação do composto tóxico pode ocorrer antes da colheita, no pós-colheita ou durante o processamento e armazenamento (MAGAN & OLSEN 2004; MILANI, 2013).

Doenças causadas por micotoxinas são conhecidas desde a Idade Média. O ergotismo, ou mais conhecido como a doença do “fogo de Santo Antônio”, manifestou-se no sul da França nessa época, causando a morte de diversas pessoas que haviam consumido grãos de cereais contaminados por *Claviceps purpurea* (BENNETT & BENTLEY, 1999). Todavia, apenas na década de 60 que as micotoxinas ganharam relevância, quando na Inglaterra, cem mil perus morreram devido à necrose hepática. Após investigações, constataram que as tortas de amendoim usadas na alimentação dos animais estavam contaminadas por *Aspergillus flavus*, gênero capaz de produzir aflatoxinas (GOLDBLATT, 1969). O Sistema de Alerta Rápido de Alimentos para Consumo Humano e Animal (do inglês: *Rapid Alert System for Food and Feed*, RASFF) demonstrou que as micotoxinas foram a causa de maior rejeição de fronteira da história, onde uma remessa de alimentos tem sua entrada impedida em um território, devido ao seu risco para a saúde humana, animal ou ambiental (RASFF, 2014). Dentre as micotoxinas conhecidas até o momento, as aflatoxinas são consideradas as mais tóxicas (WU et al., 2014).

## 4.2 Características e efeitos tóxicos das principais micotoxinas encontradas no trigo

### 4.2.1 Aflatoxinas B1

As aflatoxinas, produzidas por *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* e *Aspergillus nomius*, ocorrem, principalmente, em regiões quentes e úmidas. Elas frequentemente contaminam alimentos como temperos, leite, trigo e outros cereais, além de oleaginosas e suas sementes. Estas micotoxinas apresentam-se em diferentes formas químicas (Figura 1), designadas como aflatoxina B1, B2, G1, G2 e M1. A letra “B” vem do inglês *blue* e o “G” de *green*. Estas denominações são devido à sua coloração fluorescente em luz UV, onde a AFLA “B” aparece azul e a AFLA “G”, verde. A aflatoxina M1 (AFM1) recebe este nome, pois no organismo de animais produtores de leite que se alimentam com produtos contaminados pela AFB1, ocorre a biotransformação em AFM1 (BENNETT & KLICH, 2003).



**Figura 1.** Estruturas químicas das aflatoxinas.

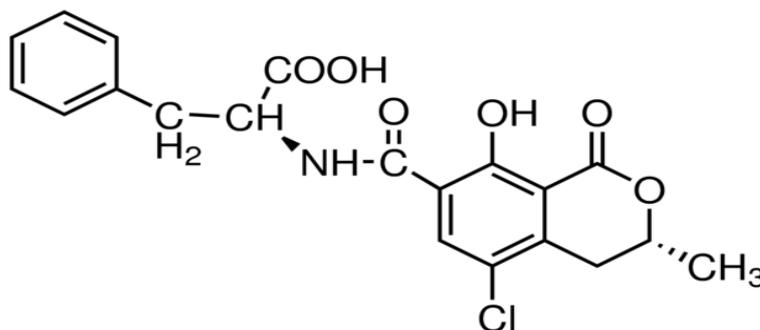
Fonte: MURPHY et al., 2006.

A AFB1, além de ser considerada a micotoxina mais tóxica e de maior prevalência, também apresenta elevadas temperaturas de ebulição, mantendo-se presente mesmo após tratamentos de cocção a altas temperaturas como, por exemplo, em produtos de panificação (LEONG et al., 2010). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 07 de 18 de março de 2011, estabeleceu o limite máximo permitido de 5 µg/kg de aflatoxina em cereais e derivados. Segundo a Agência Internacional de Pesquisa Sobre o Câncer (do inglês: *International Agency for Research on Cancer: IARC*), as aflatoxinas são classificadas no grupo 1, ou seja, como carcinogênicas para humanos (IARC, 2012).

Os sintomas da intoxicação crônica por AFB1 são câncer de fígado e danos no sistema imunológico. Embora o foco da intoxicação por AFB1 seja o câncer, inúmeros casos de aflatoxicose aguda foram registrados em países em desenvolvimento. Um dos maiores surtos documentados foi em 2004, na zona rural do Quênia, onde foram registrados 317 casos e 125 mortes. As manifestações clínicas associadas à infecção aguda são vômitos, dores abdominais, edema pulmonar, necrose hepática e até morte (PROBST et al., 2007; ROCHA et al., 2014; WU et al., 2014). Além destes efeitos, Hou et al. (2014) demonstraram que AFB1, juntamente com ZEA, é tóxica para o sistema reprodutivo, prejudicando a capacidade de desenvolvimento dos ovários e causando a diminuição da qualidade dos oócitos. Segundo a RASFF, as aflatoxinas ficaram em segundo lugar (perdendo apenas para a contaminação de peixes com mercúrio) como produto com o maior número de notificações, com destaque para a contaminação de nozes, produtos de nozes e cereais (RASFF, 2014).

#### **4.2.2 Ocratoxina A**

A OTA foi descoberta, inicialmente, como produto secundário do fungo *Aspergillus ochraceus* por Van der Merwe et al., 1965, em amostras de milho na África (BENNETT & KLICH, 2003). OTA está presente em uma grande variedade de alimentos, tais como cereais, cerveja, vinho, café, cacau, passas de uvas e temperos. Também é encontrada em alimentos de origem animal como queijos e carnes (MAGAN & OLSEN, 2004; MURPHY et al., 2006). Sua estrutura química apresenta uma molécula de cloro, o que a caracteriza, além de potencializar seu caráter tóxico (Figura 2). Além disso, uma parte da estrutura química da OTA é formada pelo aminoácido fenilalanina (Phe), como consequência essa toxina acaba por inibir um número de enzimas que usam Phe como substrato, em particular a Phe tRNA sintetase, o que resulta na inibição da síntese de proteínas. Isto é negativo para as mitocôndrias, causando danos, explosão oxidativa, peroxidação de lipídeos, interferência na fosforilação oxidativa, além de gerar apoptose em várias células (MERWE et al., 1965; MURPHY et al., 2006).



**Figura 2.** Estrutura química da ocratoxina A.

Fonte: MURPHY et al., 2006.

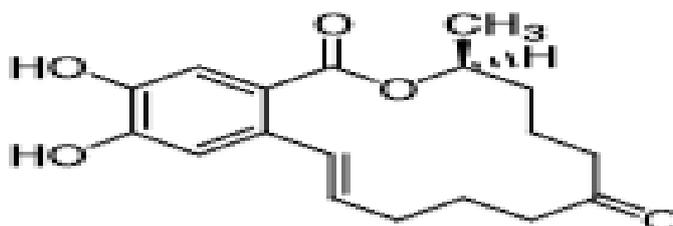
A contaminação por OTA pode ocorrer, principalmente em cereais como trigo, milho, arroz, centeio, aveia, cevada, e também em amendoim e frutos secos. A OTA também está presente em alimentos como vinho, café e cerveja, comprovando sua relativa estabilidade química durante o processamento (AL-ANATI et al., 2006, SCUDAMORE et al., 2003). No Brasil, a legislação estabelece como limite máximo permitido para OTA em cereais e derivados o valor de 10 µg/kg (ANVISA, 2011). A OTA é classificada no grupo 2B da IARC, ou seja, como um possível carcinógeno para humanos (IARC, 1993).

Os efeitos tóxicos mais importantes associados ao consumo de alimentos contaminados por OTA são: danos nos rins e fígado e ação imunossupressora. Na década de 1950, essa micotoxina foi associada à neuropatia endêmica dos Balcãs que ocorreu em famílias de agricultores da região da Bulgária, Romênia e antiga Iugoslávia. A doença é degenerativa e causa falência renal. A população foi exposta a altas doses da micotoxina através de alimentos produzidos na região (WHO, 1965; FORTZA et al., 1961; PFOHL-LESZKOWICZ & MANDERVILLE, 2007). Em pintos, após 2 a 3 semanas de dieta contaminada por OTA, Stoev (2010) obtiveram como sinais clínicos: fraqueza, apatia e diarreia. Após 10-15 semanas, começaram a surgir sinais neurológicos, como torcicolo, marcha cambaleante e tremor. Passados 10 meses de experimento, pintos do grupo que recebeu OTA começaram a morrer em consequência a vários carcinomas, que foram identificados no diafragma, no fígado, nos rins e baço, além de apresentarem hemorragias e fraqueza nos ossos. Hagelberg et al. (1989) encontraram alteração cardíaca, histológicas hepáticas, lesões no trato gastrointestinal e tecidos linfóides de hamsters que consumiram ração contaminada com OTA. Czakai et al. (2011) descreveram o mecanismo do efeito carcinogênico da

OTA mostrando perturbação da mitose, cromossomos aberrantes e pós-tradução alterada.

### 4.2.3 Zearalenona

A ZEA (Figura 3) é produzida por fungos do gênero *Fusarium*, incluindo *F. culmorum*, *F. equiseti*, *F. verticillioides*, e principalmente *F. graminearum*. Essa toxina comumente contamina grãos como milho, trigo, cevada e centeio. Sua degradação foi observada em temperaturas superiores a 150°C ou em meios alcalinos (EFSA, 2011). A ANVISA, através da resolução RDC nº 07 de 18 de março de 2011, estabeleceu como limite máximo permitido de ZEA em trigo e produtos de panificação, o valor de 200 µg/kg. Este valor será reduzido a 100 µg/kg a partir de janeiro de 2017 (BRASIL, 2011). A IARC classifica a ZEA no grupo 3, ou seja, ainda não há evidências suficientes da carcinogenicidade em animais e humanos (IARC, 1993).



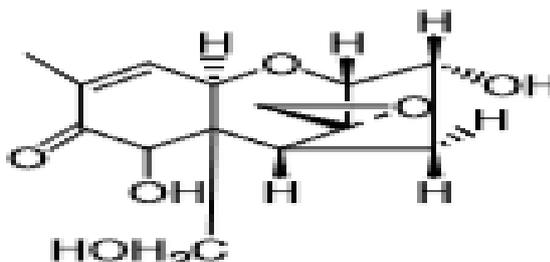
**Figura 3.** Estrutura química da zearalenona.

Fonte: MURPHY et al., 2006.

A ZEA tem como efeito tóxico sua atividade estrogênica, devido à sua semelhança com o hormônio produzido pelos ovários femininos, o 7-beta-estradiol. ZEA e seus congêneres (alfa- e beta- zearalenol) são capazes de se ligar ao receptor de estrogênio. O potencial estrogênico da alfa-zearalenol é maior do que a beta-zearalenol (EFSA, 2011; MARIN et al., 2010). Gajecka et al. (2011) avaliaram a histologia uterina de porcas sexualmente imaturas quando expostas a doses de 20 e 40 µg/kg de peso corporal por dia de ZEA. Os animais tratados com ambas concentrações demonstraram hiperestrogenismo induzido e hiperplasia endometrial atípica. Ouanes-Ben et al. (2008), encontraram um aumento da síntese não programada de DNA e aberrações cromossomais em células de rins de macacos expostos à ZEA através da dieta.

#### 4.2.4 Deoxinivalenol

A DON faz parte do grupo dos tricotecenos e é produzida por fungos dos gêneros *Fusarium*, *Myrothecium*, *Phomopsis*, *Stachybotrys*, *Trichoderma*, *Trichothecium* e outros. A estrutura química da DON está representada na Figura 4 (BENNETT & KLICH, 2003, MURPHY et al., 2006).



**Figura 4.** Estrutura química do DON.

Fonte: MURPHY et al., 2006.

A DON é comumente encontrada em alimentos como trigo, cevada, centeio e aveia. Em produtos à base de cereais, especialmente os fermentados, como cervejas e pães, a presença das formas conjugadas da DON foi encontrada, especialmente ligada à glicosídeos (ZACHARIASOVA et al., 2012). Em janeiro de 2012, a legislação brasileira determinou o valor de 1750 µg/kg como o limite máximo permitido para DON em farinha de trigo e produtos de panificação (BRASIL, 2011). Este limite será progressivamente reduzido até janeiro de 2017 chegando a 750 µg/kg (BRASIL, 2013). A DON é classificada no grupo 3 da IARC, assim como a ZEA (IARC, 1993).

DON é comumente conhecida por causar vômitos, por isso é também chamada de vomitoxina, entretanto, outros efeitos são observados. Ratos submetidos à exposição letal de DON demonstraram efeitos histopatológicos incluindo hemorragias/necrose do trato intestinal, necrose na medula óssea e tecidos linfóides, lesões renais e cardíacas (PESTKA et al., 1994). Os efeitos crônicos mais comuns da intoxicação são: diminuição do ganho de peso, anorexia e eficiência nutricional alterada (PESTKA, 2004). Estudos de resistência do hospedeiro têm mostrado que a resposta humoral tem sido ambígua, mostrando que dependendo da dose, frequência e tempo de exposição pode ser imunestimulante ou imunossupressora (PESTKA et al., 2004). Alguns trabalhos demonstraram que uma injeção subcutânea de DON causou mudanças na frequência cardíaca, como arritmias, sugerindo que este tricoteceno possui potente toxicidade cardíaca (NGAMPONGSA et al., 2011;

NGAMPONGSA et al., 2012). Ngampongsa et al. (2013) mostraram que em cardiomiócitos expostos a DON por 24 horas houve redução basal da taxa de consumo de oxigênio. Em um estudo sobre os efeitos intestinais da DON, constatou-se o aumento da proliferação de bactérias do grupo *Prevotella*, que em humanos é verificado em situações patológicas, como em doença de Crohn e em doença celíaca. O estudo também identificou que a DON pode promover a passagem de microrganismos patogênicos, que estão presentes nos alimentos, através do epitélio intestinal. Este efeito pode contribuir ao aumento de infecções (SAINT-CYR et al., 2013; ISLAM et al., 2013). Em fígado de ratos, Sun et al. (2015) relataram que a ingestão de DON acarretou em aumento de espécies reativas de oxigênio (ERO), além de aumentar substancialmente a taxa de apoptose celular. Quando DON foi combinada com AFB1, acarretou em aumento de genes pró-apoptóticos, proteína P53 e HSP70, indicando desequilíbrio homeostático. Em comparação às outras micotoxinas analisadas neste estudo, a DON mostrou-se mais tóxica isoladamente, porém, acredita-se que um conjunto de micotoxinas apresenta caráter mais tóxico do que o isolado (SUN et al., 2015).

### **4.3 Ocorrência de micotoxinas em trigo e derivados**

O desenvolvimento de fungos toxigênicos e a presença de micotoxinas em grãos de trigo e em seus derivados é comumente observada. Os gêneros de fungos mais recorrentes nesses produtos são *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium* (MARIN et al., 2010; MURPHY et al., 2006).

A presença desses fungos, e conseqüentemente das micotoxinas no trigo e em seus subprodutos, depende de dois fatores principais: os bióticos (pragas e doenças) e os abióticos (geralmente climáticos). Chuvas intensas no período de floração do trigo, propiciam um meio favorável de crescimento aos fungos (FIB, 2009). Em 2012, no estado do RS, por exemplo, houve chuvas abundantes no período de floração (CONAB, 2012), fato que pode explicar os altos níveis de crescimento de fungos do gênero *Fusarium*, e conseqüentemente de ZEA e DON na região (TRALAMAZZA et al., 2016). Grãos danificados por pragas são mais susceptíveis ao crescimento do fungo comparado ao grão íntegro (EMBRAPA, 2016; FIB, 2009; AGAIS, 2016)

O impedimento absoluto de contaminação por fungos e micotoxinas é muito difícil de alcançar, posto que os bolores toxigênicos estão disseminados pelo

ambiente. Portanto, estratégias como controle de pragas, umidade, temperatura e tempo de armazenamento, são pontos cruciais para domínio dos mesmos (FIB, 2009; AGAIS). É importante salientar que a presença destes fungos não significa que ocorra produção de micotoxinas, assim como a ausência destes fungos não significa a ausência de micotoxinas no alimento, visto que toxina se mantém ativa mesmo que o fungo tenha perdido sua viabilidade (COSTA, 2005).

A ocorrência de micotoxinas em trigo e derivados é relatada em diversos países. OTA, DON, AFB1 e ZEA têm sido detectadas tanto no trigo quanto nos derivados, sendo que a porcentagem de amostras em que alguma dessas micotoxinas têm sido encontradas varia de acordo com o tipo de toxina e o local em que as amostras foram coletadas (Tabela 1).

Na Croácia, por exemplo, a ocorrência de OTA em trigo foi verificada em duas regiões, e na região com maior prevalência de OTA, constatou-se também um maior número de casos de nefropatia (PUNTARIC et al., 2001). No Brasil, das 50 amostras de trigo provenientes dos estados de São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul, 47 (94%) estavam infectadas com DON. Essa toxina foi detectada em concentração de até 4.573 µg/kg (CALORI-DOMINGUES et al., 2007), valor acima do limite máximo aceitável (1750 µg/kg) estabelecido pela ANVISA (BRASIL, 2011). Taheri et al. (2012) verificaram que 55% das 200 amostras da farinha de trigo comercializadas no Irã estavam contaminadas com AFB1, sendo que a prevalência de contaminação por essa toxina foi maior no verão do que no inverno (77 e 33% das amostras continham AFB1, respectivamente). A ZEA foi detectada em 69% das amostras de trigo cultivadas na Romênia em 2010, e em 77% das amostras de 2011 (Alexa et al., 2013).

**Tabela 1 – Ocorrência de zearalenona (ZEA), ocratoxina A (OTA), desoxinivalenol (DON) e aflatoxinas B1 (AFB1) em trigo e derivados em diferentes países.**

| <b>Micotoxina</b> | <b>Alimentos</b>               | <b>Local</b> | <b>Amostras<sup>a</sup> (%)<sup>b</sup></b>      | <b>Referência</b>             |
|-------------------|--------------------------------|--------------|--|-------------------------------|
| OTA               | Trigo                          | Índia        | 29/50 (58)                                       | Kumar et al., 2012            |
|                   |                                | Romênia      | 9/26 (34)  | Alexa et al., 2013            |
|                   |                                | Lituânia     | 8/8 (100)  | Mankevičienė et al., 2014     |
|                   |                                | Croácia      | 74/92 (76)                                       | Puntaric et al., 2001         |
|                   | Produtos de trigo <sup>c</sup> | Taiwan       | 0/29 (0)   | Chen et al., 2016             |
|                   | Farinha de trigo               | Portugal     | 2/8 (25)   | Paíga et al., 2012            |
|                   | Farelo de trigo                | Espanha      | 5/11 (45) (orgânico)<br>4/26 (15) (convencional) | Vidal et al., 2013            |
|                   | Pão de trigo                   | Portugal     | 37/50 (48)                                       | Bento et al., 2009            |
|                   |                                | Portugal     | 4/31 (13)  | Juan et al., 2008             |
|                   | DON                            | Trigo        | Itália   | 12/74 (16)                    |
| Brasil            |                                |              | 47/50 (94) (nacional)<br>44/50 (88) (importado)  | Calori-domingues et al., 2007 |
| China             |                                |              | 615/672 (91)                                     | Liu et al., 2016              |
| Itália            |                                |              | 28/47 (59)                                       | Alkadri et al., 2014          |
| Croácia           |                                |              | 33/51 (65)                                       | Pleadin et al.; 2013          |
| Romênia           |                                |              | 19/26 (73)                                       | Alexa et al., 2013            |
| China             |                                |              | 27/30 (90)                                       | Zhang et al., 2015            |
| Marrocos          |                                |              | 9/81 (11)  | Ennouari et al., 2013         |
|                   |                                | China        | 80/84 (95)                                       | Selvaraj et al., 2015         |
| Farinha de trigo  |                                | Irã          | 80/90 (89)                                       | Darsanaki et al., 2015        |
|                   | Sérvia                         | 13/15 (86)   | Skrbic et al., 2012                              |                               |

|      |                        |                  |   |                           |
|------|------------------------|------------------|---|---------------------------|
|      | Farelo de trigo        | Espanha          | 8/11 (orgânico) (72)<br>15/26 (convencional) (57) | Vidal et al., 2013        |
|      | Pão integral           | Brasil           | 5/29 (17)   | Savi et al., 2016         |
|      | Biscoito               |                  | 3/30 (10)   |                           |
|      | Pão Francês            | Argentina        | 14/64 (22)  | Pacin et al., 2011        |
|      |                        | República Checa  | 16/17 (94)  |                           |
|      | Granola com trigo      | República Checa  | 2/7 (28)  | Malachova et al., 2011    |
|      | Pães, petiscos, pizzas | República Checa  | 21/34 (62)  |                           |
| AFB1 | Trigo                  | Argélia          | 30/53 (56)  | Riba et al., 2010         |
|      |                        | Croácia          | 15/201 (7)  | Pleadin et al., 2015      |
|      | Espaguete              | Paquistão        | 9/25 (36)   | Iqbal et al., 2014        |
|      | Lasanha                | Paquistão        | 9/37 (24)   |                           |
|      | Farinha de trigo       | Irã              | 110/200 (55)                                      | Taheri et al., 2012       |
|      |                        | Itália           | 0/40 (0)  | Armorini et al., 2015     |
| ZEA  | Trigo                  | Lituânia         | 8/8 (100)   | Mankevičienė et al., 2014 |
|      |                        | Países da Europa | 432/3008 (14)                                     | EFSA, 2011                |
|      |                        | Itália           | 16/47 (34)  | Alkadri et al., 2014      |
|      |                        | Croácia          | 35/51 (68)  | Pleadin et al., 2013      |
|      |                        | Romênia          | 18/26 (69)  | Alexa et al., 2013        |
|      | Pão de milho e trigo   | Brasil           | 6/37 (16)   | Ribeiro et al., 2015      |
|      | Farinha de trigo       | Sérvia           | 5/15 (33)   | Skrbic et al., 2012       |
|      |                        | Espanha          | 1/11 (orgânico) (9)<br>4/26 (convencional) (15)   | Vidal et al., 2013        |
| Pão  | Países europeus        | 94/1247 (7)      | EFSA, 2011  |                           |

<sup>a</sup>número amostras em que a micotoxina foi encontrada/número total de amostras avaliadas; <sup>b</sup>porcentagem de amostras em que a micotoxina foi encontrada; <sup>c</sup>produtos não especificados.

Cabe salientar que a ocorrência simultânea de algumas micotoxinas é observada em trigo e derivados. Este fato pode ocorrer porque alguns fungos são produtores de mais de uma micotoxina. Espécies de *Fusarium* são produtoras de ZEA e DON e essas duas toxinas têm sido detectadas simultaneamente em amostras da Eslovênia (KIRINCIC et al., 2015), Espanha (VIDAL et al., 2013), Brasil (TRALAMAZZA et al., 2016), China (JI et al., 2014) e Itália (ALKADRI et al., 2014), entre outros países (Tabela 2).

**Tabela 2 – Ocorrência simultânea de zearalenona (ZEA), ocratoxina A (OTA), deoxinivalenol (DON) e aflatoxina B1 (AFB1) em trigo e derivados.**

| Micotoxina   | Local   | Amostras positivas/<br>amostras totais   | Concentração<br>(µg/kg) <sup>a</sup> | Referência                 |
|--|---|--|--------------------------------------|----------------------------|
| <b>Produtos à base de trigo</b>  |   |  |                                      |                            |
| <b>Grão de trigo, sêmola de trigo, mingau de trigo, farinha de trigo</b> |   |  |                                      |                            |
| DON + ZEA  | Eslovênia   | 55/80 (DON)<br>19/80 (ZEA)               | 477 ± 636<br>36 ± 33                 | Kirincic et al.,<br>2015   |
| <b>Massas e lasanha</b>  |   |  |                                      |                            |
| AFB1 + ZEA   | Paquistão   | 44/147 (AFB1)<br>46/147 (ZEA)            | <0,04 - 49,2<br><0,05 - 55,9         | Iqbal et al.,<br>2014      |
| <b>Massa macarrão de trigo</b>   |   |  |                                      |                            |
| DON +<br>OTA   | Equador   | 16/80 (DON)<br>2/80 (OTA)                | 103,5<br>60,8                        | Ortiz et al.,<br>2013      |
| <b>Produtos de trigo<sup>b</sup></b>                                     |   |  |                                      |                            |
| AFB1 + DON +<br>OTA  | Países do<br>Mediterrâneo<br>(Itália (20),<br>Espanha (15)<br>e Tunísia (30)) | 10/65 (AFB1)<br>4/65 (DON)<br>2/65 (OTA) | 36,1<br>179,6<br>105,8               | Serrano et al.,<br>2012    |
| <b>Cereal matinal de trigo</b>   |   |  |                                      |                            |
| AFB1 +<br>ZEA +  | Espanha   | 0/14 (AFB1)<br>9/14 (ZEA)                | 0,03<br>15                           | Ibáñez-Vea et<br>al., 2011 |

|                        |                   |   |  |   |
|------------------------|-------------------|---|--|---|
| OTA                    |                   | 9/14 (OTA)  | 0,29   |   |
| <b>Farelo de trigo</b> |                   |   |  |   |
| ZEA + DON +<br>OTA     | Espanha           | 5/37 (ZEA)<br>23/37 (DON)<br>11/37 (OTA)  | 8,0<br>1308,0<br>1,1   | Vidal et al.,<br>2013                     |
| <b>Trigo</b>           |                   |   |  |   |
| DON<br>OTA<br>ZEA      | União<br>Europeia | 47/47 (DON)<br>38/47 (OTA)<br>22/47 (ZEA)   | 579,6<br><0,62 – 3,5<br><10 – 72,7                                   | Oplatowska-<br>Stachowiak et<br>al., 2015 |
| DON + ZEA              | Brasil            | 147/150 (DON)<br>48/150 (ZEA)   | 797,3<br>68,8  | Tralamazza et<br>al., 2016                |
| DON + ZEA              | China             | 134/180 (DON)<br>23/180 (ZEA)   | 487,9<br>109,0   | Ji et al., 2014                           |
| ZEA + DON              | Itália            | 16/47 (ZEA)<br>28/47 (DON)  | 119,0<br>621,5   | Alkadri et al.,<br>2014                   |
| DON + ZEA              | Finlândia         | 29/30 (DON)<br>14/30 (ZEA)  | 866,0<br>37,7  | Nathanail et<br>al., 2015                 |
| ZEA + DON              | Lituânia          | 8/8 (ZEA)<br>8/8 (DON)  | 23,6 – 302,5<br>2150 – 8845,1  | Mankevičienė<br>et al., 2014              |
| ZEA + DON              | Croácia           | 35/51 (ZEA)<br>33/51 (DON)  | 56,0<br>223,0  | Pleadin et al.,<br>2013                   |
| DON + ZEA              | Suécia            | 30/33 (DON)<br>(2011)<br>13/33 (ZEA)<br>(2011)  | 298,0<br><br><5,0  | Lindblad et al.,<br>2013                  |
| ZEA + DON +<br>OTA     | Romênia           | 18/26 (ZEA)<br>(2010)<br>20/26 (ZEA)<br>(2011)<br>19/26 (DON)<br>(2010)<br>5/26 (DON)<br>(2011) | 187,7 (ZEA)<br><br>54,5 (ZEA)<br><br>2263,1 (DON)<br><br>763,6 (DON) | Alexa et al.,<br>2013                     |

|                           |            |   |                                      |                           |
|---------------------------|------------|---|--------------------------------------|---------------------------|
|                           |            | 9/26 (OTA)<br>(2010)<br>24/26 (OTA)<br>(2011)           | 6,4 (OTA)<br><br>5,7 (OTA)           |                           |
| ZEA + OTA                 | Taiwan     | 0/13 (ZEA)<br>3/13 (OTA)                                | <2,0<br>5,0                          | Liao et al.,<br>2011      |
| ZEA + AFB1 +<br>DON + OTA | Malásia    | 6/20 (ZEA)<br>7/20 (OTA)<br>10/20 (DON)<br>15/20 (AFB1) | 0,007<br>0,00113<br>0,0676<br>0,0017 | Soleimany et<br>al., 2012 |
| ZEA + AFB1                | Moçambique | 4/30 (AFB1)<br>8/30 (ZEA)                               | 11,3<br>16,5                         | Warth et al.,<br>2012     |
| AFB1 + OTA                | Líbano     | 63/78 (AFB1)<br>62/78 (OTA)                             | 6,1<br>4,6                           | Joubrane et<br>al., 2011  |
| DON + ZEA                 | Quênia     | 56/82 (DON)<br>46/82 (ZEA)                              | 122,8<br>5,45                        | Muthomi et al.,<br>2008   |
| DON + AFG2 +<br>OTA       | Quênia     | 18/26 (DON)<br>3/26 (AFG2)<br>7/26 (OTA)                | 353,3<br>91,6<br>60,7                | Wagacha et<br>al., 2010   |
| <b>Farinha de trigo</b>   |            |   |                                      |                           |
| AFB1 + OTA                | Turquia    | 0/60 (AFB1)<br>16/60 (OTA)                              | 0,001<br>0,099                       | Kara et al.,<br>2015      |
| DON +ZEA                  | Sérvia     | 13/15 (DON)<br>5/15 (ZEA)                               | 325<br>4,6                           | Skrbic et al.,<br>2012    |
| AFB1 + OTA +<br>ZEA       | Tunísia    | 4/51 (AFB1)<br>31/51 (OTA)<br>1/51 (ZEA)                | 2,2<br>2,9<br>2,8                    | Ghali et al.,<br>2008     |

<sup>a</sup> concentração média; <sup>b</sup> produtos não especificados

Diferentes gêneros de fungos podem ser encontrados na mesma amostra, o que justifica a ocorrência concomitante da OTA que é produzida por fungos do gênero *Aspergillus* e *Penicillium*, aflatoxinas e DON produzidas por *Aspergillus* e *Fusarium*, respectivamente. Em trigo produzido no Quênia foram detectados fungos dos gêneros

*Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium*. A ocorrência simultânea de OTA, aflatoxina G2 (AFG2) e DON foi observada nessas amostras. A DON foi a micotoxina de maior prevalência, pois foi detectada em 69% das amostras, seguida da OTA e AFG2 que foram encontradas em 27 e 11% das amostras. Os níveis de AFG2 e OTA, em todas as amostras em que essas toxinas foram detectadas, estavam acima do limite recomendado pela União Europeia, de 4 e 5 µg/kg, respectivamente (EC, 2006), indicando um alto risco à população (WAGACHA et al., 2010). Observa-se na Tabela 2, dados de ocorrência de micotoxinas em pelo menos dezoito países distintos. Das amostras analisadas, 48% apresentaram mais de 50% de contaminação, porém, nenhuma média de contaminação ultrapassou os limites máximos estabelecidos pela ANVISA.

## 5 Metodologia

O método utilizado foi o de revisão sistemática da literatura, com busca de artigos que contivessem o valor de concentração das micotoxinas AFB1, DON, ZEA e OTA em produtos elaborados a partir da farinha de trigo, incluindo pães, biscoitos e massas. As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram *Web of Science* e *Scopus* e incluíram estudos publicados entre 2008 e 2016, nos idiomas inglês, espanhol e português. Esta busca foi feita entre abril de 2015 e junho de 2016.

Os termos utilizados na busca foram: “*wheat*”, “*bakery*”, “*mycotoxins*”, “*bread*”, “*pasta*”, “*cookie*”, “*aflatoxins*”, “*ochartoxins*”, “*zearalenone*”, “*deoxynivalenol*”, para identificar as concentrações de micotoxinas nos produtos elaborados com farinha de trigo.

Os critérios de exclusão utilizados foram artigos que não descrevessem as concentrações das micotoxinas e estudos que analisaram a concentração de micotoxinas apenas no trigo.

### 5.1 Avaliação da exposição a micotoxinas através da dieta

A ingestão diária estimada (IDE) de micotoxinas na dieta foi calculada de acordo com a equação 1. Para este cálculo foram utilizados três dados: a concentração da micotoxina no alimento (µg/kg), a quantidade de alimento consumido (kg) por dia e o peso corporal (kg) (CODEX ALIMENTARIUS, 2014).

$$\text{Exposição} = \frac{\text{concentração da micotoxina} \times \text{consumo do alimento}}{\text{peso corpóreo}} \quad (\text{equação 1})$$

Os dados do consumo alimentar dos brasileiros foram obtidos através da mais recente Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011). A POF foi realizada com 34.003 indivíduos brasileiros, com idade de 10 anos ou mais. Cada indivíduo registrou em uma tabela os alimentos consumidos, no domicílio ou fora dele, durante dois dias não consecutivos. Os participantes mencionaram mais de mil itens alimentares, incluindo pão, bolo, biscoitos e massas. Sabe-se que nem todas as pessoas avaliadas na POF consomem tal alimento, por isso, os dados de consumo diário de cada produto foram calculados considerando apenas as pessoas que se declararam consumidoras dos alimentos avaliados nesse estudo. Dados médios de consumo não foram utilizados, pois são informações subestimadas, considerando que são obtidos a partir da razão entre a quantidade total consumida e número total de pessoas que responderam os questionários da POF.

Para a avaliação da exposição às micotoxinas através do consumo de derivados de trigo comercializados em outros países foram utilizados dados de consumo alimentares disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de acordo com cada local (WHO, 2016).

## 5.2 Caracterização do risco

A metodologia usada para caracterização do risco da exposição às micotoxinas varia de acordo com as características toxicológicas desses compostos tóxicos, especialmente relacionadas à capacidade genotóxica. A ZEA, DON e OTA são micotoxinas não genotóxicas, então, há uma dose limiar abaixo da qual não se observa efeito adverso (JECFA, 2000). Neste caso, a avaliação do risco da exposição a estas micotoxinas é feita comparando-se a exposição estimada às micotoxinas com o parâmetro de ingestão segura estabelecido pelo JECFA. Quando a exposição estimada é maior do que o parâmetro de ingestão segura é porque existe risco relacionado ao consumo do alimento em questão.

O JECFA estabelece para ZEA e DON um parâmetro da Ingestão Diária Máxima Tolerável Provisória (do inglês: *Provisional Maximum Tolerable Daily Intake*, PMTDI) que corresponde à 0,5 e 1 µg/kg de peso corpóreo, respectivamente. Para a OTA, o valor de 0,112 µg/kg foi estabelecido pelo JECFA como parâmetro de ingestão semanal tolerável provisória (do inglês: *Provisional Tolerable Weekly Intake*, PTWI). Vale ressaltar que o termo tolerável significa admissibilidade e não aceitabilidade para ingestão, pois a exposição a estes compostos através dos alimentos não pode ser totalmente evitada (JECFA, 2011; JARDIM e CALDAS, 2009).

Não há limites seguros estabelecidos para a ingestão de AFB1 devido ao seu potencial carcinogênico e genotóxico (JECFA, 2016). Em função dessa característica, o risco foi caracterizado utilizando a margem de exposição (do inglês: *margin of exposure*, MOE), que é calculada através da razão entre a dose que produz um efeito específico chamada de dose de referência (do inglês: *benchmark dose*, BMD) e o consumo estimado. A BMD é um ponto de referência padronizado, derivado de dados obtidos através de experimentos com animais. Neste trabalho será utilizado a BMDL10, que corresponde ao limite inferior da dose em que se observou um aumento de 10% na incidência de um determinado efeito tóxico em um grupo de animais. Por definição, quanto menor o valor de MOE, maiores são os riscos para a saúde humana. Valores de MOE menores que 10.000 estão relacionados a riscos à saúde pública. A BMDL10 de 0,17 µg/kg/dia, foi estimada para a AFB1 pela Autoridade Europeia em Segurança Alimentar (do inglês: *European Food Safety Authority*, EFSA) (EFSA, 2007).

## 6 Resultados e Discussão

A partir dos dados obtidos na literatura, a ocorrência de micotoxinas foi mencionada na Tabela 3 de acordo com o tipo de alimento, local de comercialização, porcentagem de amostras em que a toxina foi detectada, intervalo de concentração e níveis médios de cada micotoxina encontrada nos derivados de trigo.

**Tabela 3 - Ocorrência e estimativa de ingestão de zearalenona (ZEA), ocratoxina A (OTA), deoxinivalenol (DON) e aflatoxina B1 (AFB1) em produtos derivados de trigo em diferentes países.**

| Micotoxina | Alimento     | Local           | Consumo (kg/dia)   | Peso (kg) <sup>a</sup> | Amostras+ /total (%) <sup>b</sup> | Conc. (µg/kg) <sup>c</sup> | Conc. var. (µg/kg) <sup>d</sup> | IDE (var.) [µg/kg p.c/dia] <sup>e</sup> | Referência             |
|------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|---|------------------------|
| OTA        | Pão          | Portugal        | 0,082 <sup>f</sup> | 69 <sup>f</sup>        | 37/50 (74)                        | 0,14                       | <0,1–0,46                       | 0,00016 (0,0005 – 0,0001)               | Bento et al., 2009     |
|            | Pão          | Portugal        | 0,082 <sup>f</sup> | 69 <sup>f</sup>        | 4/31 (13)                         | 0,02                       | <0,09-0,26                      | 0,00002 (0,0001 – 0,0003)               | Juan et al., 2008      |
| DON        | Pão          | Argentina       | 0,058 <sup>g</sup> | 60 <sup>h</sup>        | 14/64 (22)                        | 43,45                      | -                               | 0,042                                   | Pacin et al., 2011     |
|            | Pão integral | Brasil          | 0,047 <sup>i</sup> | 66,8 <sup>i</sup>      | 5/29 (17)                         | 491                        | 165 – 988                       | 0,345 (0,116 – 0,695)                   | Savi et al., 2016      |
|            | Espaguete    |                 | 0,257 <sup>i</sup> | 66,8 <sup>i</sup>      | 0/30 (0)                          | <22 <sup>i</sup>           | <22 <sup>j</sup>                | 0,084                                   |                        |
|            | Biscoito     |                 | 0,042 <sup>i</sup> | 66,8 <sup>i</sup>      | 3/30 (10)                         | 739                        | 434 – 1159                      | 0,464 (0,272 – 0,728)                   |                        |
|            | Pão          | República Checa | 0,019 <sup>g</sup> | 60 <sup>h</sup>        | 16/17 (94)                        | 125                        | 13-350                          | 0,039 (0,004 – 0,110)                   | Malachova et al., 2011 |
|            | Biscoito     |                 | 0,076 <sup>g</sup> | 60 <sup>h</sup>        | 21/34 (62)                        | 124                        | 13-320                          | 0,157 (0,016 – 0,405)                   |                        |
| AFB1       | Espaguete    | Paquistão       | 0,193 <sup>g</sup> | 60 <sup>h</sup>        | 9/25 (36)                         | 8,42 <sup>j</sup>          | <0,04-39,4                      | 0,027 (0,0001 – 0,1267)                 | Iqbal et al., 2014     |

|     |                            |           |                    |                 |               |                   |            |                              |                      |
|-----|----------------------------|-----------|--------------------|-----------------|---------------|-------------------|------------|------------------------------|----------------------|
|     | Lasanha                    | Paquistão | 0,128 <sup>g</sup> | 60 <sup>h</sup> | 9/37 (24)     | 6,91 <sup>J</sup> | <0,04-49,2 | 0,0262<br>(0,00008 – 0,104)  |                      |
|     | Pão, biscoitos e espaguete | Malásia   | 0,042 <sup>i</sup> | 60 <sup>h</sup> | 1/31<br>(3,2) | 15,7 <sup>J</sup> | --         | 0,011                        | Leong et al., 2010   |
| ZEA | Pão de milho e trigo       | Portugal  | 0,082 <sup>f</sup> | 69 <sup>f</sup> | 6/37 (16)     | 24,5              | 9,6-42,5   | 0,0291<br>(0,0114 – 0,050)   | Ribeiro et al., 2015 |
|     | Espaguete                  | Paquistão | 0,193 <sup>g</sup> | 60 <sup>h</sup> | 7/25 (28)     | 7,36              | <0,05-69,8 | 0,0359<br>(0,00016 – 0,2245) | Iqbal et al., 2014   |
|     | Lasanha                    | Paquistão | 0,128 <sup>g</sup> | 60 <sup>h</sup> | 12/37<br>(32) | 6,90              | <0,05-45,9 | 0,014<br>(0,0001 – 0,0979)   | Iqbal et al., 2014   |

<sup>a</sup> Peso médio; <sup>b</sup> Número de amostras positivas/número total de amostras (porcentagem de amostras positivas); <sup>c</sup> concentração média; <sup>d</sup> variação de concentração <sup>e</sup> ingestão diária estimada calculada em de kg de peso corpóreo e considerando dados médios de concentração da micotoxina; entre parênteses foram expostos os dados da IDE calculada com base na variação de concentração da micotoxina reportada em cada estudo da literatura, <sup>f</sup> Instituto Nacional de Estatística. Disponível em: [www.ine.pt/](http://www.ine.pt/). Acesso em 01 de junho de 2016 e Ribeiro et al. (2015); <sup>g</sup> WHO. *Food consumption database*. Disponível em: [http://www.who.int/nutrition/landscape\\_analysis/nlis\\_gem\\_food/en/](http://www.who.int/nutrition/landscape_analysis/nlis_gem_food/en/). Acesso em 30 de maio de 2016; <sup>h</sup> *Codex Alimentarius. Guidelines for the Simple Evaluation of Food Additive Intake*. Disponível em: [www.fao.org/input/download/standards/6/cxg\\_003e](http://www.fao.org/input/download/standards/6/cxg_003e). Acesso em 30 de maio de 2016; <sup>i</sup> IBGE. POF. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008\\_2009](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009). Acesso em: 30 de maio de 2016, <sup>J</sup> Amostras acima do LMT (Limites Máximos Tolerados) estabelecidos pela ANVISA para AFB1: 5µg/kg (cereais e produtos de cereais); OTA: 10µg/kg (cereais e produtos de cereais); DON: 1750 µg/kg (farinha de trigo, massa, crackers, produtos de panificação e produtos de cereais); ZEA: 100 µg/kg (farinha de trigo, massa, crackers, produtos de panificação e produtos de cereais) (ANVISA, 2011).

Os produtos derivados de trigo, em que as micotoxinas foram detectadas, incluem pão (elaborado com farinha branca e integral), biscoito e massa (espaguete e lasanha). As micotoxinas encontradas nesses produtos foram OTA, DON, AFB1 e ZEA. Os dados publicados na literatura, até o momento, referem-se a apenas 6 países (Portugal, Argentina, Brasil, República Checa, Paquistão e Malásia) (Tabela 3).

A porcentagem de amostras em que esses compostos tóxicos foram detectados foi elevada em alguns locais. Na República Checa, 94% dos pães continham DON (MALACHOVA et al., 2011) e em Portugal, 74% dos pães avaliados estavam contaminados com OTA (BENTO et al., 2009). Apenas um tipo de produto não continha alguma das micotoxinas avaliadas e refere-se ao espaguete comercializado no Brasil (Tabela 3).

Os níveis de micotoxinas foram comparados com a legislação de cada local no qual os derivados de trigo foram comercializados e verificou-se que a AFB1 foi a única micotoxina encontrada acima do limite máximo estabelecido pela legislação (Tabela 3). Na Malásia, a concentração média de AFB1 (15,7 µg/kg) encontrada em pão, biscoito e espaguete está acima da legislação daquele país (10 µg/kg) (LEONG et al., 2010).

O Paquistão é o único país citado na Tabela 3 que não apresenta legislação para micotoxinas, em função disso, os níveis de micotoxinas detectados nas amostras comercializadas nesse país foram comparados com os limites máximos permitidos pela legislação brasileira, que são os mesmos regulamentados na União Europeia. Considerando essa abordagem, níveis acima da legislação foram encontrados para a AFB1 (5 µg/kg) em lasanha e espaguete (9,91 e 8,42 µg/kg, respectivamente) (IQBAL et al., 2014).

Os valores de IDE de DON, ZEA e OTA para cada um dos alimentos apresentados na Tabela 3, não ultrapassaram os parâmetros de ingestão segura estabelecidos pelo JECFA. A IDE de ZEA, OTA e DON representa uma porcentagem pequena do parâmetro de ingestão segura estabelecido pelo JECFA. A exposição à ZEA calculada através da IDE relacionada ao consumo de pão, por exemplo, em Portugal (RIBEIRO et al., 2015), espaguete e lasanha no Paquistão (IQBAL et al., 2014) pode representar 6, 7 e 3% da PMTDI estabelecida para essa micotoxina pelo JECFA (JECFA, 2016). A porcentagem que o consumo de cada um dos alimentos a seguir representa da PMTDI da DON é: 4, 8 e 4% relacionado ao consumo de pão na

Argentina (PACIN et al., 2011), espaguete no Brasil (SAVI et al., 2016) e pão na República Checa (MALACHOVA et al., 2011), respectivamente. Entretanto, a exposição a essa toxina pode chegar a 35 e 46% da PMTDI com o consumo de pão integral e biscoito, respectivamente, comercializados no Brasil (SAVI et al., 2016). A OTA detectada nos derivados de trigo representou menor porcentagem do parâmetro de ingestão segura do que as demais micotoxinas. O consumo de pão em Portugal poderia representar 1% (BENTO et al., 2009) e/ou 0,1% (JUAN et al., 2008) da PMTDI estabelecida para a DON pelo JECFA (JECFA, 2016). Deste modo, o consumo desses alimentos não representaria risco para a saúde do consumidor. No entanto, outros alimentos, incluindo milho e derivados, podem ser uma fonte de exposição a ZEA e DON, ou contribuir para a ingestão de OTA, como por exemplo o café, outros produtos derivados de cereais e vinho.

Como a AFB1 é uma micotoxina comprovadamente carcinogênica para humanos (IARC, 2016), a avaliação de risco foi feita a partir do cálculo da MOE e verificou-se que a exposição a essa toxina representa risco para a saúde pois a média de concentração encontrada no espaguete e lasanha no Paquistão (IQBAL et al., 2014) revelou um valor de MOE de 6,3. Em relação ao pão, biscoito e espaguete comercializados na Malásia (LEONG et al., 2010) obteve-se o valor de 15,5 no cálculo da MOE. Esses valores estão abaixo de 10.000, que é o parâmetro estabelecido pela EFSA e adotado pela OMS para indicar preocupação toxicológica (EFSA, 2007).

Até o momento, apenas um estudo foi publicado na literatura sobre a ocorrência de micotoxinas em alimentos elaborados a partir da farinha de trigo e comercializados no Brasil (SAVI et al., 2016). Esse estudo foi focado apenas na determinação de DON em pão integral, biscoito e espaguete (Tabela 3). A estimativa de exposição ao DON através do consumo de pão e biscoito pela população brasileira foi avaliada detalhadamente de acordo com a faixa etária dos brasileiros que consomem esses produtos e utilizando os dados de ocorrência dessa micotoxina publicados por Savi et al. (2016). Dados referentes ao peso corporal médio e o consumo de pão integral e biscoito (tabela 4) relatados na POF (IBGE, 2011) foram utilizados no cálculo da IDE de DON (tabela 5).

**Tabela 4 – Média de peso e consumo *per capita* de pão integral e biscoito de acordo com faixa etária da população brasileira relatados na Análise do Consumo Alimentar Pessoal feita na Pesquisa de Orçamentos Familiares do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011).**

|                    | Grupo por faixa etária <sup>a</sup>            |          |           |          |           |          |
|--------------------|--|----------|-----------|----------|-----------|----------|
|                    | Adolescentes                                   |          | Adultos   |          | Idosos    |          |
|                    | Masculino                                      | Feminino | Masculino | Feminino | Masculino | Feminino |
| Peso Corporal (kg) | 49.4   | 47.9     | 72.1      | 61.5     | 70.0      | 62.6     |
| Alimento           | Consumo médio de alimentos per capita (kg/dia) |          |           |          |           |          |
| Pão integral       | 0,050  |          | 0,05      |          | 0,162     |          |
| Biscoito           | 0,057  |          | 0,039     |          | 0,037     |          |

<sup>a</sup>faixa etária dos grupos: adolescentes: 10-18 anos, Adultos: 19-59 anos, Idosos: +60 anos.

**Tabela 5 – Ingestão diária estimada (IDE) a deoxinivalenol (DON) através do consumo de pão integral e biscoito considerando: (i) consumo e peso de acordo com a idade da população brasileira, relatado na Tabela 4, e (ii) os níveis de DON reportados por Savi et al. (2016).**

| Alimento         | Exposição estimada (µg/kg de peso por dia) |          |           |          |           |          |
|------------------|--|----------|-----------|----------|-----------|----------|
|                  | Grupo por faixa etária <sup>a</sup>        |          |           |          |           |          |
|                  | Adolescentes                               |          | Adultos   |          | Idosos    |          |
|                  | Masculino                                  | Feminino | Masculino | Feminino | Masculino | Feminino |
| Pão <sup>b</sup> | 0,0829                                     | 0,0855   | 0,0568    | 0,0666   | 0,189     | 0,212    |
| Biscoito         | 0,0853                                     | 0,0888   | 0,0400    | 0,0469   | 0,043     | 0,048    |
| Total            | 0,1682                                     | 0,1743   | 0,0968    | 0,1135   | 0,232     | 0,26     |

<sup>a</sup>Grupo por faixa etária: adolescentes (10-18 anos), Adultos (19-59 anos), Idosos (+60 anos); <sup>b</sup> Ingestão Diária Máxima Tolerável Provisória estabelecida pela Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) para DON é 1 µg/kg de peso corporal por dia (JECFA, 2016).

A exposição estimada a DON (Tabela 5) correspondeu a valores inferiores a PMTDI (JECFA, 2016) em todas as faixas etárias, o que indica que o consumo desses alimentos pode não representar risco para a saúde. Adolescentes e idosos

consumiram maiores quantidades de pão e biscoitos, conseqüentemente demonstraram maior exposição à DON. A exposição estimada de adolescentes que consomem pão e biscoito, corresponde a 17% do parâmetro de ingestão segura estabelecido pelo JECFA para essa micotoxina (1 µg/kg de peso corporal por dia). Para idosos, a exposição corresponde a mais de 23% do parâmetro de ingestão segura. Em todas as faixas etárias, a exposição a DON foi maior para mulheres do que para homens, devido ao peso corpóreo médio das mulheres ser menor do que dos homens. Cabe ressaltar que na dieta há outros alimentos que podem conter DON, como o milho, centeio e a aveia, e contribuir para a exposição a DON.

## **7 Considerações finais**

Poucos estudos têm se dedicado à pesquisa de micotoxinas em derivados de trigo e estão restritos a poucos países. Esse tipo de produto faz parte da alimentação diária em todo o mundo, então, ressalta-se a necessidade de avaliar os níveis desses compostos tóxicos em alimentos elaborados em outros países, bem como determinar a presença de mais de uma micotoxina nos alimentos derivados do trigo, visto que um mesmo fungo pode produzir mais de um tipo de micotoxina.

A exposição a AFB1 pode representar risco para o consumidor, o que é preocupante pois essa toxina é comprovadamente carcinogênica para humanos e possui elevada estabilidade ao tratamento térmico empregado nos alimentos. Apesar da exposição à DON, ZEA e OTA pelo consumo dos derivados de trigo não representar risco para a saúde do consumidor, é importante salientar que a população mundial pode consumir diariamente outros alimentos que também são fonte dessas micotoxinas, como centeio, aveia, pão, cervejas, milho e frutas secas, o que sugere atenção. Novos estudos focados na avaliação abrangente da exposição às micotoxinas através dos alimentos que fazem parte da dieta diária são necessários para estimar o risco relacionado a esses compostos tóxicos.

## Referências

ABITRIGO – Associação Brasileira das Indústrias do Trigo A história do trigo. Disponível em: <<http://www.abitrigo.com.br/port/histor.htm>>. Acesso em: 11 de abril de 2016.

AGAIS – Armazenagem de grãos, agroindústria e simulação. Fungos e micotoxinas em grãos armazenados. Disponível em: <<http://www.agais.com/fungos.htm>>. Acesso em: 05 de junho de 2016.

ALEXA, E., DEHELEAN, C. A., POIANA, M. A., RADULOV, I., CIMPEAN, A. M., BORDEAN, D. M., TULCAN, C., POP, G. The occurrence of mycotoxins in wheat from western Romania and histopathological impact as effect of feed intake. *Chem Cent J*. v. 99, p. 1–11, 2013.

ALKADRI, D.; RUBERT, J.; PRODI, A.; PISI, A.; MAÑES, J.; SOLER, C. natural co-occurrence of mycotoxins in wheat grains from Italy and Syria. *Food Chemistry*. n. 157, p. 111-118, 2014.

ALMEIDA-FERREIRA, G. C., BARBOSA-TESSMANN, I. P., SEGA, R., MACHINSKI, M. J. Occurrence of zearalenone in wheat- and corn-based products commercialized in the State of Paraná. *Braz J Microbiol*. V. 44, p. 371–375, 2013.

ARMORINI, S.; ALTAFINI, A.; ZAGHINI, A.; RONCADA, P. Occurrence os Aflatoxin B1 in convencional and organic flour in italy and the role of sampling. *Food Control*. v. 50, p. 858-863, 2015.

ABIP – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE PANIFICAÇÃO. Produção de pão no Brasil. Disponível em: <<http://www.abip.org.br>>. Acesso em 12 de abril de 2016.

BAYDAR T., ENGIN A. B., GIRGIN G., AYDIN S., SAHIN G. Aflatoxin and ochratoxin in various types of commonly consumed retail ground samples in ankara, turkey. *Ann Agric Environ Med*.v. 12, p. 193-197, 2005.

BENNETT, J. W., BENTLEY, R. Pride and prejudice: the story of ergot. *Perspect. Biol. Med*. v. 42, p. 333–355, 1999.

BENNETT, J. W., KLICH, M. Mycotoxins. *Clin. Microbiol. Rev*. v. 16, n. 3, p. 497–516, 2003.

BENTO, J. M. V.; PENA, A.; LINO, C. M.; PEREIRA, J. A. Determination of ochratoxin A content in wheat bread samples collected from the Algarve and Bragança regions, Portugal: Winter 2007. *Microchemical Journal*. v. 91, p. 165–169, 2009.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 07, de 18 de fevereiro de 2011. Regulamento técnico sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. 2011.

BRASIL. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prorrogação para 1º de janeiro de 2017 o prazo para adequação estabelecidos nos artigos 11 e 12 e respectivos anexos III e IV da Resolução - RDC no. 7, de 18 de fevereiro de 2011, que dispõe sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. Resolução no. 59 publicada em 30/12/2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/40fd6c004337b6ccaf51af1e82c52611/>>. Acesso em: 30 de maio de 2016.

CALORI-DOMINGUES, M. A., ALMEIDA, R. R., TOMIWAKA, M. M., GALLO, C. R., GLORIA E. M., DIAS, C. T. S. Ocorrência de desoxinivalenol em trigo nacional e importado utilizado no Brasil. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* v. 27, p. 181-185, 2007.

CHEN, M.; HSU, Y.; WANG, T.; CHIEN, S. Mycotoxin monitoring for commercial foodstuffs in Taiwan. *Journal of food and drug analysis.* v. 24, p. 147-156, 2016.

CODEX ALIMENTARIUS. International Food Standards. Guidelines for the Simple Evaluation of Food Additive Intake. 2014. Disponível em: [www.fao.org/input/download/standards/6/cxg\\_003e](http://www.fao.org/input/download/standards/6/cxg_003e). Acesso em: 30 de maio de 2016.

COSTA, T. P., GERMANO, P. M. L., GERMANO, M. I. S. Segurança alimentare a cerveja: o perigo das micotoxinas. *Higiene Alimentar.* v. 19, n. 137, p. 39-44, 2005.

CZAKAI K., MULLER K., MOSESSO P., PEPE G., SCHULZE M. Perturbation of mitosis through inhibition of histone acetyl transferases: the key to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity? *Toxicol. Sci.* v.122, n. 2, p. 317–29, 2011.

DARSANAKI, R. K.; ISSAZADEH, K.; ALIABADI, M. A.; CHAKOOSARI, M. M. D. Occurrence of Deoxynivalenol (DON) in wheat flours in Guilan Province, northern Iran. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* v. 22, p. 35-37, 2015.

EC – European Commission. The commission decision, 2006/504/EC. *Official Journal of the European Union.* v. 199, p. 21–32, 2006.

EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of zearalenone in food. *EFSA Journal.* Itália, v. 9, p. 1-124, 2011.

EFSA – European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to the potential increase of consumer health risk by a possible increase of the existing maximum levels for aflatoxins in almonds, hazelnuts and pistachios and derived products. *EFSA J.* v. 446, p. 1–127, 2007.

EMBRAPA. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Cultivo de trigo. Disponível em: <[https://www.spo.cnptia.embrapa.br/conteudo?p\\_p\\_id=conteudoportlet\\_WAR\\_sistem](https://www.spo.cnptia.embrapa.br/conteudo?p_p_id=conteudoportlet_WAR_sistem)>

asdeproducaolf6\_1ga1ceportlet&p\_p\_lifecycle=0&p\_p\_state=normal&p\_p\_mode=view&p\_p\_col\_id=column-2&p\_p\_col\_pos=1&p\_p\_col\_count=2&p\_r\_p\_-76293187\_sistemaProducaold=3704&p\_r\_p\_-996514994\_topicold=1316>. Acesso em: 05 de junho de 2016.

ENNOUARI, A.; SANCHIS, V.; MARIN, S.; RAHOUTI, M.; ZINEDINI, A. Occurrence of deoxynivalenol in durum wheat from Morocco. *Food Control*. v. 32, p. 115-118, 2013.

FAO – Food and Agriculture Organization of the United Nations. *FAO Statistical Yearbook 2016*. Disponível em: <<http://www.fao.org/docrep/018/i3107.htm>>. Acesso em 18 de abril de 2016a.

FAO – Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Food Balance Sheets. FAOSTAT*. Disponível em: <<http://faostat3.fao.org/download/FB/FBS/E>>. Acesso em: 10 de maio de 2016b.

FIB. *Food ingredientes Brasil. As micotoxinas*. 32-40, 2009. Disponível em: <<http://www.revista-fi.com/materias/90.pdf>>. Acesso em: 05 de junho de 2016.

FORTZA N., NEGOESCU, M. Nefrita cronica azotemica endoepidemică. *Cercet Med*. v. 1, p. 217–221, 1961.

GAJECKA, M., RYBARCZYK, L., JAKIMIUK, E., ZIELONKA, L., OBREMSKI, K., ZWIERZCHOWSKI, W., GAJECKI, M. 2011. The effect of experimental long-term exposure to low-dose zearalenone on uterine histology in sexually immature gilts. *Experimental and Toxicologic Pathology*, in press. 2011.

GHALI, R., HMAISSIA-KHLIFA, K., GHORBEL, H., MAAROUFI, K., HEDILI, H. Incidence of aflatoxins, ochratoxin A and zearalenone in tunisian foods. *Food control*. v. 19, p. 921-924, 2008.

GOLDBLATT, L. A. *Aflatoxin: scientific background, control, and implications*. Academic Press. v. 1, p. 3-25, 1969.

HAGELBERG, S., HULT, K., FUCHS R. Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. *J. Appl. Toxicol*. v. 9, n. 2, p. 91–96, 1989.

HASKARD, C. A., EL-NEZAMI, H. S., KANKAANPAA, P. E., SALMINEN, S., AHOKAS, J. T. Surface binding of aflatoxin B1 by lactic acid bacteria. *Applied Environmental Microbiology*. v. 67, p. 3086-3091, 2001.

HOU, Y., XIONG, B., ZHENG, W., DUAN, X., CUI, X., KIM, N., QIANGWANG, X. Y., SUN, S. Oocyte Quality in Mice is Affected by a Mycotoxin Contaminated Diet. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. v. 55, p. 354-362, 2014.

HWANG, K. T., LEE, W., KIM, G. Y., LEE, J., JUN, W. The binding of aflatoxin B1 modulates the adhesion properties of *Lactobacillus casei* KCTC 3260 to a HT29 colon cancer cell line. *Food Science and Biotechnology*. v. 14, p. 866-870, 2005.

IARC – International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification>>. Acesso em: 23 de maio de 2016.

IBÁÑEZ-VEA, MARTÍNEZ, R., GONZALEZ-PEÑA, E., LIZARRAGA, E., CERAIN, A. L. Co-occurrence of aflatoxins, ochratoxin A and zearalenone in breakfast cereals from Spanish Market. *Food control*. v. 22, p. 1949-1955, 2011.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. POF - Pesquisa de Orçamentos Familiares. 2011. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicao\\_devida/pof/2008\\_2009](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicao_devida/pof/2008_2009)>. Acesso em 30 de maio de 2016.

IQBAL, S. Z., ASI, M. R., JINAP, S., RASHID, U. Detection of aflatoxins and zearalenone contamination in wheat derived products. *Food Control*. v. 55, p. 223–226, 2014.

ISLAM, M. R., ROH, Y. S., KIM, J., LIM, C. W., KIM, B. Differential immune modulation by deoxynivalenol (vomitoxin) in mice. *Toxicology Letters*. v. 221, p. 152–163, 2013.

JARDIM, A. N. O., CALDAS, E. D. Exposição humana a substâncias químicas potencialmente tóxicas na dieta e os riscos para saúde. *Quím. Nova*. v. 32, n. 7, p. 1898-1909, 2009.

JECFA. Joint Expert Committee on Food Additives. Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Disponível em: <<http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx>>. Acesso em: 10 de junho de 2016.

JI, F., XU, J., LIU, X., YIN, X., SHI, J. Natural occurrence of deoxynivalenol and zearalenone in wheat from Jiangsu province, China. *Food chemistry*. v. 157, p. 393-397, 2014.

JIANG, S. Z., YANG, Z. B., YANG, W. R., GAO, J., LIU, F. X., CHEN, C. C., CHI, F. Physiopathological effects of zearalenone in post-weaning female piglets with or without montmorillonite clay adsorbent. *Livestock Science*. v. 131, p. 130-136, 2010a.

JIANG, S. Z., YANG, Z. B., YANG, W. R., YAO, B. Q., ZHAO, H., LIU, F. X., CHEN, C. C., CHI, F. Effects of Feeding Purified Zearalenone Contaminated Diets with or without Clay Enterosorbent on Growth, Nutrient Availability, and Genital Organs in Post-weaning Female Pigs. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. v. 23, p. 74-81, 2010b.

JOUBRANE, K., KHOURY, A. E. L., LTEIF, R., RIZK, T., KALASSY, M., HILAN, C., MAROUN, R. Occurrence of aflatoxin B1 and ochratoxin A in Lebanese cultivated wheat. *Mycotox Res*. v. 27, p. 249–257, 2011.

JUAN, C., PENA, A., LINO, C., MOLTÓ, J. C., MAÑES, J. Levels of ochratoxin A in wheat and maize bread from the central zone of Portugal. *International Journal of Food Microbiology*. v. 127, p. 284-289, 2008.

JUAN, C.; COVARELLI, L.; BECCARI, G.; COLASANTE, V.; MAÑES, J. Simultaneous analysis of twenty-six mycotoxins in durum wheat grain from Italy. *Food Control*. v. 62, p. 322-329, 2016.

KARA, G. N., OZBEY, F., KABAK, B. Co-occurrence of aflatoxins and ochratoxin A in cereal flours commercialised in Turkey. *Food control*. v. 54, p. 275-281, 2015.

KIRINCIC, S., SKRJANC, B., KOS, N., KOLZOLC, B., PIRNAT, N., TAVCAR-KALCHER, G. Mycotoxins in cereals and cereals products in Slovenia – Official control off foods in the years 2008-2012. *Food control*. v. 50, p. 157-165, 2015.

KOSTELANSKA, M., DZUMAN, Z., MALACHOVA, A., CAPOUCHOVA, I., PROKINOVA, E., SKERIKOVA, A., HAJLSLOVA, J. Effects of Milling and Baking Technologies on Levels of Deoxynivalenol and its Masked Form Deoxynivalenol-3-Glucoside. *J Agric. and Food Chem*. v. 59, p. 9303–9312, 2011.

KUMAR, R., ANSARI, K. M., SAXENA, N., DWIVEDI, P. D., JAIN, S. D., DAS, M. Detection of ochratoxin A in wheat samples in different regions of India. *Food Control*. v. 26, p. 63-67, 2012.

LEONG, Y., ISMAIL, N., LATIF, A. A., AHMAD, R. Aflatoxin occurrence in nuts and commercial nutty products in Malaysia. *Food Control*. v. 21, p. 334–338, 2010.

LIAO, C., LIN, H., CHIUEH, L., SHIH, D. I. Simultaneous Quantification of Aflatoxins, Ochratoxin A and Zearalenone in Cereals by LC-MS/MS. *Journal of Food and Drug Analysis*, v. 19, n. 3 p. 259-268, 2011.

LINDBLAD, M., GINDLUND, A., SULYOK, M., BORJESSON, T., KRŠKA, R., OLSEN, M., FREDLUND, E. Deoxynivalenol and other selected *Fusarium* toxins Swedish weath – Occurrence and correlation to specific *Fusarium* species. *International J. of food microbiology*. v. 167, p. 284-291, 2013.

LIU, Y., LU, Y., WANG, L., CHANG, F., YANG, L. Occurrence of deoxynivalenol in wheat, Hebei Province, China. *Food Chemistry*. v. 197, p. 1271–1274, 2016.

MAGAN, N., OLSEN, M. *Mycotoxins in Food – Detection and Control*. Sawston: Woodhead Publishing Limited. 3–461, 2004.

MALACHOVA, A., DZUMAN, Z., VEPRIKOVA, Z., VACLAVIKOVA, M., ZACHARIASOVA, M., HAJLSLOVA, J. Deoxynivalenol, Deoxynivalenol-3-glucoside, and Enniatins: The Major Mycotoxins Found in Cereal-Based Products on the Czech Market. *J. Agric. Food Chem*. v. 59, p. 12990–12997, 2011.

MANKEVICIENE, A., JABLONSKYTE-RASCE, D., MAIKSTENIENE, S. Occurrence of mycotoxins in spelt and common wheat grain and their products. *Food Additives & Contaminants*. v. 31, p. 132-138, 2014.

MARIN, D. E., TARANU, I., BURLACU, R., TUDOR, D. S. Effects of zearalenone and its derivatives on the innate immune response of swine. *Toxicol.* v. 56, p. 956-963, 2010.

MILANI, J, M. Ecological conditions affecting mycotoxin production in cereals: a review. *Veterinarni Medicina.* v. 58, n. 8, p. 405–411, 2013.

MURPHY, P. A., HENDRICH, S., LANDGREN, C., BRYANT, C. M. Food Mycotoxins: An Update. *Journal of food science.* v. 71, p. 51-65, 2006.

MUTHOMI, J. W., NDUNG'U, J. K., GATHUMBI, J. K., MUTITU, E. W., WAGACHA, J. M. The occurrence of fusarium species and mycotoxins in kenyan wheat. *Crop protection.* v. 27, p. 1215-1219, 2008.

NATHANAIL, A. V., SYVAHOUCO, J., MALACHOVA, A. JESTOI, M., VARGA, E., MICHLMAYR, H., ADAM, G., SIEVILAINEN, E., BERTHILLER, F., PELTONEN, K. Simultaneous determination of major type A and B trichothecenes, zearalenone and certain modified metabolites in Finnish cereal grains with a novel liquid chromatography-tandem mass spectrometric method. *Anal Bioanal Chem.* v. 407, p. 4745–4755, 2015.

NEIRA, M. S., PACIN, A. M., MARTINEZ, E. J., MOLTO, G., RESNIK, S. L. The effects of bakery processing on natural deoxynivalenol contamination. *International Journal of Food Microbiology.* v. 37, p. 21 – 25, 1997.

NGAMPONGSA, S., HANAFUSA, M., ANDO, K., ITO, K., KUWAHARA, M., YAMAMOTO, Y., YAMASHITA, M., TSURU, Y., TSUBONE, H. Toxic effects of T-2 toxin and deoxynivalenol on the mitochondrial electron transport system of cardiomyocytes in rats. *The journal of toxicological sciences.* v. 38, n. 3, p. 495-502, 2013.

NUMANOGLU, E., GOKMEN, V., UYGUN, U., KOKSEL, H. Thermal degradation of deoxynivalenol during maize bread baking. Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment. *Food Additives and Contaminants.* v. 29, p. 423 – 430, 2012.

OPLATOWSKA-STACHOWIAK, M., HAUGHEY, A. S., CHEVALLIER, P. O., GALVINKING, P., CAMPBELL, K., MAGOWAN, E., ADAM, G., BERTHILLER, F., KRŠKA, R., ELLIOTT, T. C. Determination of the Mycotoxin Content in Distiller's Dried Grain with Solubles Using a Multianalyte UHPLC-MS/MS Method. *J. Agric. Food Chem.* v. 63, p. 9441–9451, 2015.

OUANES-BEN, O., ESSEFI, S. A. Z., BACHA, H. Mutagenic and epigenetic mechanisms of zearalenone: prevention by Vitamin E. *World Mycotoxin Journal.* v. 1, p. 369-374, 2008.

PACIN, A. M., RESNIK, S. L., MARTINEZ, E. J. Concentrations and exposure estimates of deoxynivalenol in wheat products from Argentina. *Food Additives and Contaminants: Part B.* v. 4, n. 2, p. 125–131, 2011.

PAÍGA, P., MORAIS, S., OLIVA-TELES, T., CORREIA, M., DELERUE-MATOS, C., DUARTE, S. C. Extraction of ochratoxin A in bread samples by the QuEChERS methodology. *Food Chem.* v. 135, n. 4 p. 2522–8, 2012.

PESTKA, J. J., YAN, D., KING, L. E. Flow cytometric analysis of the effects of in vitro exposure to vomitoxin (deoxynivalenol) on apoptosis in murine T B and IgA+ cells. *Food chem. Toxicol.* v. 32, p. 1125–1136, 1994.

PESTKA, J. J., ZHOU, H. R., MOON, Y., CHUNG, Y. J. Cellular and molecular mechanisms for immune modulation by deoxynivalenol and other trichothecenes: unraveling a paradox. *Toxicol. Lett.* v. 153, p. 61–73, 2004.

PFOHL-LESZKOWICZ, A., MANDERVILLE, R. Review on Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Mol. Nutr. Food Res.* v. 51, p. 61–99, 2007.

PROBST, C., NJAPAU, H., COTTY, P. J. Outbreak of an acute aflatoxicosis in Kenya in 2004: identification of the causal agent. *Appl. Environ. Microbiol.* v. 73, p. 2762–64, 2007.

PUNTARIC, D., BOSNIR, J., SMIT, Z., SKES, I., BAKLAIC, T. Ochratoxin A in corn and wheat: geographical association with endemic nephropathy. *Med Jour.* v. 42, p. 175–180, 2001.

RASFF - *Rapid Alert System for Food and Feed*. Preliminary Annual Report. 2014.

RIBA, A., BOURAS, N., MOKRANE, S., MATHIEU, S., LEBRIHI, A., SABAOU, N. *Aspergillus* section *Flavi* and aflatoxins in Algerian wheat and derivated products. v. 48, p., 2772-2777, 2010.

RIBEIRO, N.M.C., SILVA, L.J.G., PENA, A., LINO, C.M. Occurrence and risk assessment of zearalenone through broaconsumption, typical maize bread from Portugal. *Food Control*, v. 57, p. 147–151, 2015

ROCHA, M. E. B., FREIRE, F. C. O., MAIA, F. E. F., GUEDES, M. I. F., RONDINA, D. Mycotoxins and their effects on human and animal Walt. *Food Control.* v. 36, p. 159-65, 2014.

RUSTOM, I. Y. S. Aflatoxin in food and feed: occurrence, legislation and inactivation by physical methods. *Food Chem.* v. 59, p. 57–67, 1997.

SAMAR, M. M.; NEIRA, M. S., RESNIK, S. L., PACIN, A. Effect of fermentation on naturally occurring deoxynivalenol (DON) in Argentinean bread processing technology. *Food Additives and Contaminants.* v. 18, p. 1004 – 1010, 2001.

SAMARAJEEWA, U., SEN, A. C., COHEN, M.D., WEI, C. I. Detoxification of aflatoxins in foods and feeds by physical and chemical methods. *J Food Protect.* v. 53, p. 489–501, 1990.

SAINT-CYR, M., PERRIN-GUYOMARD, A., HOUEÉ, P., ROLLAND, J., LAURENTIE, M. Evaluation of an Oral Subchronic Exposure of Deoxynivalenol on the Composition of Human Gut Microbiota in a Model of Human Microbiota-Associated Rats. v. 8, p. 1-9, 2013.

SAVI, G. D., PIACENTINI, K. C., TIBOLA, C. S., SANTOS, K., MARIA, G. S., SCUSSEL, V. M. Deoxynivalenol in the wheat milling process and wheat-based products and daily intake estimates for the Southern Brazilian population. *Food Control* v. 62, p. 231–236, 2016.

SERRANO, A. B., FONT, G., RUIZ, M. J., FERRER, M. Co-occurrence and risk assessment of mycotoxins in food and diet from Mediterranean area. *Food chemistry*. v. 135, p. 423-429, 2012.

SCUDAMORE, K. A., GUY, R. C., KELLEHER, B., MCDONALD, S. J. Fate of the *Fusarium* mycotoxins, deoxynivalenol, nivalenol and zearalenone, during extrusion of wholemeal wheat grain. *Food Addit Contam.* v. 25, n. 3, p. 331–337, 2008.

SEVARAJ, J. N., ZHAO, Y., SANGARE, L., XING, F., ZHOU, L., WANG, Y., XUE, X., LI, Y., LIU, Y. Limited survey of deoxynivalenol in wheat from different crop rotation fields in Yangtze-huaihe river basin region of China. *Food control*. v. 53, p. 151-155, 2015.

SIROT, V., FREMY, J. M., LEBLANC, J. C. Dietary exposure to mycotoxins and health risk assessment in the second french total dietary study. *Food and Chemical Toxicology*. v. 52, p. 1–11, 2013.

SUN, L., LEI, M., ZHANG, N., GAO, X., LI, C., KRUMM, C. S., QI, D. Individual and combined cytotoxic effects of aflatoxin B1, zearalenone, deoxynivalenol and fumonisin B1 on BRL 3A rat liver cells. *Toxicol.* v. 95, p. 6-12, 2015.

SKRBIC, B., ZIVANCEV, J., ĐURISIC-MLADENOVIC, N., GODULA, M. Principal mycotoxins in wheat flour from the Serbian market: Levels and assessment of the exposure by wheat-based products. *Food Control*. v. 25, p. 389–396, 2012.

SOLEIMANY, F., JINAP, S., ABAS, F. Determination of mycotoxins in cereals by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food Chem.* v. 130, p. 1055–1060, 2012.

TAHERI, N., SEMMANI, S., ROSHANDEL, G., NAMJOO, M., KESHAVARZIAN, H., CHOGAN, A. G., KEBRIA, F. G., JOSHAGHANI, H. Aflatoxin Contamination in Wheat Flour Samples from Golestan Province, Northeast of Iran. *Iranian J. Publ. Health*. v. 41, n. 9, p. 42-47, 2012.

TANAKA, T., HASEGAWA, A., YAMAMOTO, S., MATSUKI, Y., UENO, Y. Residues of *Fusarium* mycotoxins, nivalenol, deoxynivalenol and zearalenone, in wheat and processed food after milling and baking. *J Food Hyg Soc.* v. 27, p. 653–655, 1986.

TATEO, F., BONONI, M., LUBIAN, E. Survey on Ochratoxin A in wines. Data concerning the market of table wines in brik; *Bulletin O.I.V.* v. 73, n.837, p. 772-783, 2000.

TRALAMAZZA, S. M., BEMVENUTI, R. H., ZORZETE, P., GARCIA, F. S., CORRÊA, B. Fungal diversity and natural occurrence of deoxynivalenol and zearalenone in freshly harvested wheat grains from Brazil. *Food Chemistry*. v. 196, p. 445–450, 2016.

VALLE-ALGARRA, F. M., MATEO, E. M., MEDINA, Á., MATEO, F., GIMENO-ADELANTADO, J. V., JIMÉNEZ, M. Changes in ochratoxin A and type B trichothecenes contained in wheat flour during dough fermentation and bread-baking. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. v. 26, p. 896–906, 2009.

MERWE, K. J., STEYN, P. S., FOURIE, L., SCOTT, D. B., THERON, J. J. Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by *Aspergillus ochraceus*. *Nature*. v. 205, p. 1113, 1965.

VIDAL, A., MARÍN, S., MORALES, H., RAMOS, A. J., SANCHIS, V. The fate of deoxynivalenol and ochratoxin A during the breadmaking process, effects of sourdough use and bran content. *Food and chemical Toxicology*. v. 68, p. 53–60, 2014a.

VIDAL, A., MARÍN, S., RAMOS, A. J., CANO-SANCHO, G., SANCHIS, V. Determination of aflatoxins, deoxynivalenol, ochratoxin A and zearalenone in wheat and oat based bran supplements sold in the Spanish market. *Food Chem Toxicol*. v. 53, p. 133–138, 2013.

VIDAL, A., MORALES, H., RAMOS, A. J., SANCHIS, V. The fate of deoxynivalenol and OTA during the breadmaking process and determination of process and performance criteria. *Food Control*. v. 40, p. 234 – 242, 2014b.

VIDAL, A., SANCHIS, V., RAMOS, A. J., MARÍN, S. Thermal stability and kinetics of degradation of deoxynivalenol conjugates and ochratoxin A during baking of wheat bakery products. *Food Chemistry*. v. 178, p. 276-286, 2015.

WAGACHA, J. M., STEINER, U., DEHNE, H., ZUEHLKE, S., SPITELLER, M., MUTHOMI, J., OERKE, E. Diversity in Mycotoxins and Fungal Species Infecting Wheat in Nakuru District, Kenya. *J Phytopathol*. v. 158, p. 527–535, 2010.

WARTH, B., PARICH, A., Atehnkeng, J., Bandyopadhyay, R., Schuhmacher, R., Sulyok, M., Krska, R. Quantitation of Mycotoxins in Food and Feed from Burkina Faso and Mozambique Using a Modern LC-MS/MS Multitoxin Method. *J. Agric. Food Chem*. v. 60, p. 9352–9363, 2012.

WHO – World Health Organization. Food consumption database. Disponível em: <[http://www.who.int/nutrition/landscape\\_analysis/nlis\\_gem\\_food/en/](http://www.who.int/nutrition/landscape_analysis/nlis_gem_food/en/)>. Acesso em: 01 de junho de 2016.

WHO – World Health Organization. Memoranda: The Endemic Nephropathy of South-Eastern Europe. p. 431–448, 1965.

WU F., GROOPMAN, J. D., PESTKA, J. J. Public Health Impacts of Foodborne Mycotoxins. *Annual Review of Food Science and Technology*. v. 5, p. 351–72, 2014.

ZACHARIASOVA, M., VACLAVIKOVA, M., LACINA, O., VACLAVIK, L., HAJŠLOVA, J. Deoxynivalenol Oligoglycosides: New "Masked" Fusarium Toxins Occurring in Malt, Beer, and Breadstuff. *J Agric. and Food Chem.* v. 60, p. 9280-9291, 2012.

ZHANG, R., ZHOU, Y., ZHOU, M. A sensitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the determination of deoxynivalenol in wheat samples. *The Royal Society of Chemistry.* v.7, p. 2196 –2202, 2015.

ZINEDINE, A., FAID, M., BENLEMLIH, M. In vitro reduction of aflatoxin B1 by strains of lactic acid bacteria isolated from Moroccan sourdough bread. *International Journal of Agriculture and Biology.* v. 7, p. 67-70, 2005.