

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE AGRONOMIA  
CURSO DE ZOOTECNIA**

**CAROLINE ROMEIRO DE OLIVEIRA**

**MODELOS EMPIRICOS PARA ESTIMAR OS IMPACTOS DAS MICOTOXINAS  
NO DESEMPENHO ZOOTÉCNICO DE SUÍNOS EM CRESCIMENTO**

Porto Alegre

2022

**CAROLINE ROMEIRO DE OLIVEIRA**

**MODELOS EMPIRICOS PARA ESTIMAR OS IMPACTOS DAS MICOTOXINAS  
NO DESEMPENHO ZOOTÉCNICO DE SUÍNOS EM CRESCIMENTO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito para obtenção do grau de Zootecnista, Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof. Dra. Ines Andretta

Coorientador: Msc. Alexandre Bonadiman  
Mariani

Porto Alegre

2022

**CAROLINE ROMEIRO DE OLIVEIRA**

**MODELOS EMPIRICOS PARA ESTIMAR OS IMPACTOS DAS MICOTOXINAS  
NO DESEMPENHO ZOOTÉCNICO DE SUÍNOS EM CRESCIMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção do Grau de  
Zootecnista, Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Data de aprovação: 27 / 05 / 2022**



\_\_\_\_\_  
Ines Andretta, Prof. Dra. - UFRGS

**Orientadora**



\_\_\_\_\_  
Alexandre Bonadiman Mariani, Msc. - UFRGS

**Coorientador**



\_\_\_\_\_  
Carolina Haubert Franceschi, Msc. - UFRGS

**Membro da banca**



\_\_\_\_\_  
Marcos Kipper da Silva, Dr. - UFSM

**Membro da banca**

Porto Alegre

2022

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por sua infinita graça e misericórdia sobre minha vida e de minha família, à Nossa Senhora Aparecida por iluminar meus caminhos e meus estudos.

À minha família, Romeiro de Oliveira; aos meus pais, Rubens e Clelia, por me ajudarem a me tornar quem eu sou hoje, pelo apoio e incentivo incondicional e por tudo que abriram mão em prol da minha qualificação. Vocês são minha inspiração e minha vontade de vencer; ao meu irmão Rafael, cunhada/ irmã Eliane e minha sobrinha e afilhada amada, Isabela, por estarem comigo nesta jornada linda chamada vida!

Aos meus amados avós João Romeiro (*in memoriam*) e Anna Murlik. Por terem sido meus segundos pais, por ajudarem na minha criação e por terem me proporcionado o amor mais puro do mundo! Agradeço à Deus pela oportunidade ter sido/ser neta de vocês!

A aquele que esteve comigo e que jamais deixou de me apoiar: meu companheiro Leonardo e também sua família, Duarte Felix, que se fez minha também. Obrigado por tudo e tanto. Minha gratidão por poder dividir a vida com vocês!

À minha irmã de alma Juliana; e também minhas melhores amigas Ingrid, Kaiane, Giovanna e Samanta pelos anos de companheirismo e por toda entrega em prol da nossa amizade, obrigado!

Às amigas que a Zootecnia me proporcionou: minha gêmea Lóren, amiga Mariana e minha eterna dupla Suélen B., pela parceria e incontáveis mates, obrigado!

À minha inspiração de profissional e mulher, professora e orientadora Ines Andretta, pela confiança, parceria, oportunidades e principalmente por acreditar em um potencial ao qual não fazia ideia de que eu possuía; Ao meu coorientador e amigo Alexandre, pela amizade sem fronteiras, e por não medir esforços na coorientação deste trabalho, gratidão!

Aos colegas do Laboratório de Ensino Zootécnico (LEZO) pela parceria e troca de conhecimento, obrigado!

Also, I would like to thank you, my advisor, Dr. Vyas, my colleagues from the Dr. Vyas Ruminant Nutrition Lab (Carlos, Felipe, and Laís), and the friends I made at the University of Florida! For all the knowledge and moments we shared: thank you!

E finalmente a todos que contribuíram para minha formação, meu eterno carinho e gratidão.

“Não deixe que a saudade sufoque, que a rotina  
acomode, que o medo impeça de tentar.  
Desconfie do destino e acredite em você.  
Gaste mais horas realizando que sonhando...  
Fazendo que planejando...  
Vivendo que esperando...  
Porque, embora quem quase morre esteja vivo,  
quem quase vive já morreu.”

**Luís Fernando Veríssimo**

## RESUMO

### MODELOS EMPIRICOS PARA ESTIMAR OS IMPACTOS DAS MICOTOXINAS NO DESEMPENHO ZOOTÉCNICO DE SUÍNOS EM CRESCIMENTO

A proteína suína é uma das que mais cresce e se desenvolve no Brasil em termos de produção, porém esta atividade ainda sofre com graves problemas produtivos e econômicos, com destaque para a contaminação de dietas por micotoxinas. Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de reavaliar modelos que predizem os impactos das micotoxinas sobre o desempenho zootécnico de suínos através de uma revisão sistemática. Foi construída uma base de dados com informações recolhidas de 104 artigos científicos publicados. Os estudos selecionados incluíram 13.184 suínos distribuídos em 772 tratamentos. Durante a revisão sistemática, quatro artigos que apresentaram equações preditivas também foram identificados. Todos os modelos disponíveis consideravam apenas o efeito da concentração de micotoxinas nas dietas dos animais como componente preditivo. Os modelos foram utilizados para estimar o impacto das micotoxinas no contexto de cada tratamento da base de dados. Desta maneira, foi possível obter valores preditos (modelos) e observados (estudos prévios). A acurácia de cada equação foi então avaliada. Para isso, o erro de previsão do quadrado médio (MSPE) foi calculado como a soma da diferença quadrática entre os valores observados e os valores previstos dividida pelo número de observações experimentais. O MSPE foi então decomposto em erro de tendência central (ECT), erro devido a regressão (ER), e erro devido a distúrbios (ED). A análise de variância (procedimento GLM) foi utilizada para comparar os valores observados nos estudos e os previstos pelas equações. No que diz respeito à contaminação dos animais por deoxynivalenol, três e duas equações foram consideradas estatisticamente satisfatórias ( $P > 0.05$ ) para predição de redução do consumo alimentar e de perda de peso, respectivamente. Enquanto somente uma equação foi capaz de prever valores semelhantes aos observados para redução de ingestão de ração e três equações para a perda de peso de animais desafiados por aflatoxinas ( $P > 0.05$ ). Conclui-se o impacto das micotoxinas é provavelmente resultado de muitos fatores, mas várias equações disponíveis na literatura são capazes de estimar com acurácia o prejuízo causado no desempenho dos suínos.

Palavras-chave: aflatoxinas; deoxinivalenol; micotoxicologia; modelagem; nutrição;

## ABSTRACT

### EMPIRICAL MODELS TO ESTIMATE THE IMPACTS OF MYCOTOXINS ON THE ZOOTECHNICAL PERFORMANCE OF GROWING PIGS

The swine protein is one of the fastest-growing industries developed in Brazil, but this activity still suffers from serious productive and economic problems, especially with the contamination of diets by mycotoxins. The objective of this work was to reevaluate and validate equations that predict the impacts of mycotoxins on the zootechnical performance of pigs through a systematic review and meta-analysis. A database was constructed with information collected from 104 published scientific papers, of which four presented predictive equations. The selected studies included 13,184 pigs distributed in 772 treatments. In this study, the precision of the equations was evaluated following a procedure to assess the accuracy of existing models. The mean square prediction error (MSPE) was calculated as the sum of the squared difference between the observed and predicted values divided by the number of experimental observations. The MSPE was then decomposed into error due to central tendency (ECT), error due to regression (ER), and error due to disturbances (ED). Thereafter, all statistical analyses were performed using Minitab. Analysis of variance (GLM procedure) was used to compare the values observed in the studies and those predicted by the equations. With regard to deoxynivalenol contamination of animals, 3 and 2 equations were found to be statistically satisfactory ( $P > 0.05$ ) for predicting reduced feed intake and weight loss, respectively. Only 1 equation predicting feed intake reduction and 3 equations estimating weight loss by aflatoxin challenged animals were statistically significant ( $P > 0.05$ ). In conclusion, the impacts caused by mycotoxins are due to several factors. However, equations presented in the literature are capable to predict with accuracy the losses caused in growing pigs' performance.

Keywords: aflatoxins; deoxynivalenol; mycotoxicology; nutrition; trichothecenes

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. FLUXOGRAMA PRISMA QUE DESCREVE A INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ESTUDOS .....	24
FIGURA 2. ORIGEM DOS ESTUDOS UTILIZADOS PARA CONSTRUÇÃO DA BASE DE DADOS .....	27
FIGURA 3. CONCENTRAÇÃO DE AFLATOXINAS NAS DIETAS (EIXO Y) DE ACORDO COM O CÓDIGO DE CADA ESTUDO (EIXO X) <sup>1</sup> .....	28
FIGURA 4. CONCENTRAÇÃO DE DEOXYNIVALENOL NAS DIETAS (EIXO Y) DE ACORDO COM O CÓDIGO DE CADA ESTUDO (EIXO X) <sup>1</sup> .....	29
FIGURA 5. CONCENTRAÇÃO DE FUMONISINA NAS DIETAS (EIXO Y) DE ACORDO COM O CÓDIGO DE CADA ESTUDO (EIXO X) <sup>1</sup> .....	29
FIGURA 6. CONCENTRAÇÕES DE MICOTOXINAS TESTADAS NOS ESTUDOS AO LONGO DOS ANOS.	30
FIGURA 7. EXEMPLO DE CONCORDÂNCIA ENTRE OS VALORES OBSERVADO E VALORES PREVISTOS PARA A INGESTÃO DE RAÇÃO DE SUÍNOS DESAFIADOS POR MICOTOXINAS DE ACORDO COM A EQUAÇÃO DE KIM ET AL. (2021) .....	33

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. LISTA DAS PUBLICAÇÕES UTILIZADAS NA BASE DE DADOS .....	25
TABELA 2. NÚMERO DE OBSERVAÇÕES <sup>1</sup> DISPONÍVEIS NA BASE DE DADOS .....	27
TABELA 3. EQUAÇÕES DISPONÍVEIS NA LITERATURA PARA ESTIMAR A REDUÇÃO NO CONSUMO ALIMENTAR ( $Y$ ) EM SUÍNOS CAUSADOS PELA CONTAMINAÇÃO POR MICOTOXINAS NAS DIETAS ( $X$ ).....	30
TABELA 4. EQUAÇÕES DISPONÍVEIS NA LITERATURA PARA ESTIMAR A PERDA DE PESO ( $Y$ ) EM SUÍNOS CAUSADA PELA CONTAMINAÇÃO POR MICOTOXINAS NAS DIETAS ( $X$ ).....	31
TABELA 5. PRECISÃO DAS EQUAÇÕES QUE ESTIMAM A REDUÇÃO NO CONSUMO ALIMENTAR DE SUÍNOS CONTAMINADOS POR MICOTOXINAS ATRAVÉS DAS DIETAS .....	32
TABELA 6. PRECISÃO DAS EQUAÇÕES QUE ESTIMAM A PERDA DE PESO DE SUÍNOS CONTAMINADOS POR MICOTOXINAS ATRAVÉS DAS DIETAS .....	32
TABELA 7. ACURÁCIA E PRECISÃO DAS EQUAÇÕES DISPONÍVEIS QUE ESTIMAM A REDUÇÃO NA INGESTÃO DE RAÇÃO EM SUÍNOS DESAFIADOS POR MICOTOXINAS .....	34
TABELA 8. ACURÁCIA E PRECISÃO DAS EQUAÇÕES DISPONÍVEIS QUE ESTIMAM A PERDA DE PESO DE SUÍNOS DESAFIADOS POR MICOTOXINAS .....	35

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1 VISÃO GERAL SOBRE AS MICOTOXINAS</b> .....	<b>12</b>
<b>2.2 MICOTOXINAS NA ALIMENTAÇÃO ANIMAL</b> .....	<b>13</b>
<b>2.3 MICOTOXINAS E A TOXICOLOGIA EM SUÍNOS</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3.1 Aflatoxinas</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3.2 Tricotocenos</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3.3 Ocratoxinas</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3.4 Fumonisinias</b> .....	<b>17</b>
<b>2.3.5 Zealerona</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4 MICOTOXINAS VERSUS DESEMPENHO DE SUÍNOS</b> .....	<b>18</b>
<b>2.5 REVISÃO SISTEMÁTICA</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5.1 Contextualização</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5.2 Objetivo e vantagens da revisão sistemática</b> .....	<b>20</b>
<b>3. OBJETIVO</b> .....	<b>21</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1 ELABORAÇÃO DO BANCO DE DADOS</b> .....	<b>22</b>
<b>4.2 VALIDAÇÃO DAS EQUAÇÕES</b> .....	<b>23</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>24</b>
<b>5.1 DESCRIÇÃO DA BASE DE DADOS</b> .....	<b>24</b>
<b>5.2 VALIDAÇÃO DAS EQUAÇÕES EXISTENTES</b> .....	<b>30</b>
<b>5.2.1 Correlação entre os valores observados e preditos das equações</b> .....	<b>31</b>
<b>5.2.2 Precisão das equações</b> .....	<b>33</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>37</b>
<b>10. APÊNDICE</b> .....	<b>43</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A suinocultura se mostra cada dia mais consolidada e em constante desenvolvimento e crescimento. Dados do IBGE (2021) apontam que a cadeia da carne suína é uma das que mais cresce em termos de produção no Brasil, com um aumento estimado de mais de 40% na produção nos últimos 6 anos, sendo que destes, aproximadamente 20% se deram nos últimos dois anos. Considerada uma atividade dinâmica, indústrias e produtores trabalham com tecnologias recentes e inovadoras em prol do bem-estar dos animais e da produtividade.

A atividade suinícola sofre com alguns problemas produtivos e econômicos, e muitos destes se devem a presença de fatores que afetam a saúde e, conseqüentemente, o desempenho dos animais, entre eles, podemos citar a contaminação por micotoxinas. As micotoxinas são substâncias tóxicas produzidas por diversas cepas de fungos filamentosos, que se desenvolvem principalmente em culturas de grãos, no campo ou até mesmo durante o armazenamento (PITT, 2000). Além disso, climas como o do Brasil, tropicais e subtropicais, favorecem o desenvolvimento fúngico propiciando condições ideais de umidade e temperatura.

As micotoxinas são conhecidas por afetarem principalmente o sistema imunológico dos animais, reduzindo a imunidade, que favorece o surgimento de doenças secundárias, reduzem o ganho de peso e provocam inúmeros prejuízos reprodutivos e de produção (DAGHIR, 2008; HUSSEIN & BRASEL, 2001). Estima-se que 90% das intoxicações por micotoxinas sejam crônicas e não apresentem sinais clínicos específicos, o que pode remeter a erros de diagnóstico como desnutrição, ou outras doenças que afetam a produtividade dos animais (DILKIN, 2002).

Diante do cenário mundial sobre a prevalência das micotoxinas, diversos estudos foram conduzidos para avaliar os impactos causados por elas na produção, e algumas equações de predições foram desenvolvidas. Neste contexto, este trabalho visa reavaliar e validar estas equações que foram previamente publicadas por Andretta et al. (2012), Mok (2013), Kipper et al. (2020), Kim et al. (2021) e Holanda e Kim (2020) através de uma revisão sistemática.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Visão geral sobre as micotoxinas

A etimologia da palavra micotoxina consiste de "mukes" referindo-se a "fungos" do grego e "toxicum" referindo-se a "veneno" do latim (BHAT et al., 2010). São consideradas micotoxinas os metabólicos fúngicos que mesmo em baixas concentrações no alimento são tóxicos e causam danos à saúde de animais vertebrados (BENNETT & KLICH, 2003). A classificação das micotoxinas pode variar, mas de maneira geral podem ser divididas pelo fungo produtor (toxinas *Fusarium*, toxinas *Aspergillus*, toxinas *Penicillium*), pelo órgão ou sistema que é afetado (hepatotoxinas, nefrotoxinas, neurotoxinas, imunotoxinas), pela sua estrutura química (ANDRETTA, 2011).

As micotoxinas ocorrem naturalmente em diversos substratos, porém os cereais são mais susceptíveis à contaminação, sendo que esta pode iniciar no campo mesmo antes da colheita, e persistir ou até se desenvolver durante o armazenamento. Sabe-se que as espécies pertencentes ao gênero *Fusarium* produzem micotoxinas preferencialmente antes ou logo após a colheita, enquanto os fungos dos gêneros *Aspergillus* e *Penicillium* são caracterizados pela produção de toxinas no armazenamento (YU et al., 2008).

Desta forma, YU et al. (2008) destacam que alguns fatores extrínsecos como a umidade e temperatura influenciam diretamente o desenvolvimento fúngico. Além disso, o nível inicial de contaminação, assim como o período de armazenamento e a integridade física e sanitária do grão irão modular a prevalência dos fungos em condições naturais (YU et al., 2008). Quando contaminados, os grãos podem sofrer mudanças direta e indiretamente em suas características afetando negativamente suas propriedades (BHATTACHARYA e RAHA, 2002). Alterações na cor, aquecimento dos grãos e perda do valor nutricional são algumas das consequências da deterioração dos cereais após contaminação (MAGAN et al., 2003).

De acordo com um estudo realizado pela Council for Agricultural Science and Technology (CAST) em 2003, estima-se que aproximadamente 25% da produção total mundial de cereais sofre com a contaminação por micotoxinas (ANDRETTA et al., 2012). Ainda, Borutova et al. (2019) mostrou em um estudo o qual realizaram, que aproximadamente 93,8% das amostras de milho analisadas estavam contaminadas com micotoxina.

Além de serem extremamente resistentes à tratamentos tecnológicos e difíceis de se eliminar, estas substâncias têm uma alta prevalência, podendo se fazer presentes na ração animal como indicam algumas pesquisas e revisões recentes, estas apontam que mais de 70% dos alimentos destinados para a ração animal contém micotoxinas múltiplas, a níveis capazes

de afetar a saúde do animal (HOLANDA e KIM, 2021). Esta contaminação, pode se dar através de uma ou mais micotoxinas no mesmo substrato, além da contaminação cruzada que pode ocorrer entre os alimentos crus nas unidades de fabricações, resultando na associação de propriedades tóxicas ou até mesmo efeitos aditivos nos animais contaminados (ANDRETTA et al., 2016). Por isso, essas substâncias se tornam uma preocupação na cadeia produtiva principalmente de aves e suínos, visto que os cereais são os principais alimentos que compõem a dieta destes animais (BHATTACHARYA E RAHA, 2002).

Os suínos caracterizam-se por serem um dos animais mais susceptíveis e sofrem maiores impactos aos efeitos das micotoxinas (YANG et al., 2020), devido ao alto consumo de cereais em sua dieta, e sua sensibilidade (CAST, 2003). Dados bibliográficos mostram que os suínos que consomem uma dieta contaminada por essas substâncias ou que são expostos repetidamente à estas, podem apresentar diversos efeitos negativos na modulação imune, toxicidade celular, estresse oxidativo e marcadores (HOLANDA et al., 2020), porém estes efeitos adversos têm como causa principal a diminuição na ingestão de ração na maioria das substâncias tóxicas (ROTTER et al. 1994; SWAMY et al. 2002; GOYARTS et al. 2005). Como consequência, estes animais sofrerão grandes influências na sua fertilidade e reprodução, além da diminuição do crescimento (TIEMANN et al., 2007).

## **2.2 Micotoxinas na alimentação animal**

Estudos apontam para uma estimativa de que um pouco menos de três quartos da quantidade total de alimentos produzidos para destinação à alimentação animal apresentem contaminação por micotoxinas (HOLANDA et al., 2020). O que vai de encontro com os dados citados pela CAST (2003), onde mostram que um quarto dos cereais produzidos mundialmente também é contaminado por estas substâncias.

É muito comum a formação de micotoxinas no campo durante a época de crescimento da planta, no entanto, eles também podem se desenvolver durante a colheita, a secagem ou no armazenamento dos grãos. Alguns fatores contribuem fortemente para a produção de micotoxinas, como por exemplo a disponibilidade de água que facilita o crescimento do fungo produtor de micotoxinas; além da temperatura, que juntamente com a umidade causará efeitos negativos sobre o crescimento e a saúde da planta, devido a competitividade desta com o fungo micotóxico. Já no armazenamento dos grãos, a atividade de água, sub aeração, temperatura inadequada, concentrações de inóculos, interações microbianas, danos mecânicos e infestação por insetos podem desempenhar um papel importante na contaminação (CAST, 2003).

Ao ingerirem alimentos contaminados por micotoxinas, os animais podem apresentar distúrbios histopatológicos e de fertilidade, além de alterações nos rins e fígado, estresse oxidativo e morte celular (YANG et al., 2020). As micotoxinas ergot presentes na esclerótida do fungo podem substituir a semente do grão e os esclerócios que contêm alcaloides afetam os vasos sanguíneos, a musculatura lisa e até mesmo o sistema nervoso central autônomo, atuando diretamente nos receptores adrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos (HEMCKMEIER et al., 2018).

Ameaças ao desempenho dos animais e também à economia são destacadas também por Yang et al. (2020) em sua revisão. Por este motivo, se faz necessário o entendimento à cerca das principais micotoxinas e sua toxicologia em suínos. Algumas micotoxinas são frequentemente encontradas na alimentação de suínos, entre elas: aflatoxinas (AFLA), fumonosinas (FUMO), ocratoxinas (OTA), tricotecenos (especialmente desoxinivalenol (DON)) e zealerona (ZEA).

As aflatoxinas tem a capacidade de contaminar diversas culturas como: amendoim, milho, sementes de algodão, castanhas e pistácios. Ainda embora culturas como trigo, aveia e cevada apresentem menores riscos de contaminação, é importante ressaltar que ainda são susceptíveis à contaminação no campo. Seguindo das AFLA, outra micotoxina a ser encontrada em produtos agrícolas são os tricotecenos, pelas várias espécies de *Fusarium*, porém a mais comum de se encontrar é a DON que contamina milho, trigo, cevada, e especialmente aqueles cuja cultura é associada a estações frias do ano, e relatam umidade, que favorecem o desenvolvimento de fungos. Além disso, a ocorrência dos demais tricotricotecenos, toxina T-2, e diacetoxiscirpenol, são relatadas pela literatura com menor frequência. Por fim, outra comum micotoxina que acomete milho, trigo, cevada e também o sorgo é a ZEA, normalmente ela é encontrada em níveis abaixo de 1 mg/kg em alimentos processados à base de cereais, porém nesta concentração estudos já relatam anestro em suínos (Morehouse 1985). Já as OTA ocorrem contaminações no milho, trigo, sorgo, aveia, arroz e outros, porém destaca-se maior incidência nas culturas da cevada, aveia, trigo e milho (CAST, 2003).

A forma de intoxicação acarreta diretamente em problemas de ordem sanitária, assim como as doses ingeridas (DILKIN, 2002). Ainda, a estrutura química e o mecanismo de ação das micotoxinas são fatores que auxiliam na compreensão dos efeitos toxicológicos, visto que elas apresentam mecanismos diferenciados. Desta forma, pela grande prevalência em alimentos que servirão para dieta animal, as micotoxinas acabam se tornando um entrave para a produção animal, já que influenciam diretamente no desempenho zootécnico dos animais.

## 2.3 Micotoxinas e a toxicologia em suínos

### 2.3.1 Aflatoxinas

Produzidas principalmente por fungos do gênero *Aspergillus*, as aflatoxinas possuem toxicidade elevada e são cerca de 17 os compostos conhecidos por aflatoxinas, com estrutura química semelhantes, estes compostos se diferem pelo grau de atividade biológica e de acordo com o grau de toxicidade, sendo a aflatoxina B1 e G1 as mais tóxicas e a B2 e G2 as de menor toxicidade (OLIVEIRA & GERMANO, 1997). De acordo com Dilkin (2002), das rações destinadas à produção de suínos no Brasil, aflatoxinas foram detectadas em aproximadamente 38% delas.

O fígado é o principal órgão-alvo dos efeitos tóxicos das aflatoxinas, pois as micotoxinas após serem absorvidas pelo TGI, chegam ao fígado sofrendo diferentes reações (SHARMA & FARMER, 2004; MALLMANN & DILKIN, 2007). Como um dos alvos principais, o fígado é acometido por necrose com infiltração de células inflamatórias (MEISSONNIER et al., 2005). Além disso, as propriedades funcionais do fígado e a síntese proteica que ocorre em todo o corpo do animal são afetadas devido a reação entre os metabólitos oriundos das aflatoxinas e macromoléculas celulares como o RNA e DNA (MARIN et al., 2002; OLIVEIRA & GERMANO, 1997).

Em estudo realizado por Hauschild et al. (2006), animais que foram desafiados por aflatoxinas reduziram o coeficiente de metabolização da energia, e também apresentaram menor retenção de nitrogênio. Outras pesquisas, demonstram que suínos com aflatoxicose também apresentam sinais de hepatopatias, imunossupressão e anorexia (MARIN et al., 2002). Desta forma, as aflatoxinas contribuem para a alta vulnerabilidade dos animais às doenças, devido aos danos causados ao sistema imunitário (OSWALD et al., 2005).

Além disso, hemorragias podem ocorrer mais frequentemente nestes animais, visto que há redução nos níveis de fatores de coagulação e destaca-se também que os demais órgãos destes animais como o intestino, baço e rins também podem apresentar alterações conforme relatado por Marin et al. (2002). Estas micotoxinas são capazes de exercer toxicidade sobre reguladores de propriedades fisiológicas como estresse oxidativo, estresse de retículo endoplasmático, e a regulação da via de sinalização, em suínos (CHEN et al., 2016). A aflatoxicose pode ocorrer devido a ingestão de doses baixas por um longo período de tempo ou doses altas. Na ocorrência de exposição aguda, graves lesões bioquímicas podem levar o animal à morte (OLIVEIRA & GERMANO, 1997; MEISSONNIER et al., 2005).

### 2.3.2 Tricotocenos

Os tricotocenos são produzidos principalmente por fungos do gênero *Fusarium* e são frequentemente encontrados em cereais como milho, aveia, cevada e trigo. Mallmann & Dilkin (2007) relatam que a ingestão destas micotoxinas inibem a síntese de DNA e RNA ao nível do ribossomo, o que afeta diretamente a síntese proteica. Este grupo conta com cerca de 180 espécies, com alta similaridade química entre eles (DESJARDINS et al., 1993). São subdivididos em macrocíclicos e não-macroscíclicos.

Classificados em A, B, C e D, os tricotocenos não-macroscíclicos de maior relevância são os pertencentes ao grupo A e B. Do grupo A, destaca-se as toxinas T2, a toxina HT2 e o diacetoxiscirpenol, e do grupo B, chama-se atenção para o deoxinivalenol (DON) (também conhecido por vomitoxina) e o nivalenol. Neste trabalho, será abordado somente a toxicidade do DON visto que foi a substância estudada e que compões a base de dados desta meta-análise.

O deoxinivalenol é um representante famoso dos tricotocenos visto que quando ocorre a administração desta aos animais, nefrose branda, diminuição da tireóide, efeitos na mucosa gástrica, entre outros efeitos hematológicos e imunológicos (HE et al., 2010; KUBOSAKI et al., 2008). Doses baixas e agudos causam prejuízos aos suínos, sendo que quando intoxicados por doses baixas, percebe-se um atraso no crescimento e desenvolvimento dos animais, por outro lado, doses agudas podem também induzir vômito nos animais e lesões orais (KUBENA et al., 1989; FAIXOVÁ et al., 2007).

Um dos principais efeitos que temos pela inibição da síntese proteica é um aumento sérico nos níveis de aminoácidos circulantes. O triptofano é um dos precursores da serotonina, responsável por regular características de apetite, com o aumento de sua circulação no sangue, aumentam-se também os níveis de serotonina que resulta em animais com sensação de saciedade e em animais mais prostados (SMITH & SEDDON, 1998).

### 2.3.3 Ocratoxinas

As ocratoxinas (OTA) são outro grupo de micotoxinas frequentemente produzidas a partir de espécies dos gêneros *Penicillium* e *Aspergillus*, e normalmente contaminam aveia, milho, cevada e trigo, quando estes grãos são armazenados inadequadamente, permitindo desta forma a sua proliferação (MARQUARDT & FROHLICH, 1992). As formas A e B são as mais importantes dentro deste grupo, porém diversas outras já foram identificadas. A contaminação

se dá após a ingestão de uma das formas da ocratoxina, onde o estomago as absorve rapidamente e por conseguinte seguem para uma absorção lenta no intestino delgado (CERAIN et al., 2000).

No que diz respeito a toxicidade destas micotoxinas, sabe-se que ela varia em relação à espécie animal, sexo e a forma de contaminação. Em suínos, estudos relatam que o principal alvo de ataque das ocratoxinas são os rins (MARQUARDT & FROHLICH, 1992; POHLAND et al., 1992). Em leitões, a OTA afeta diretamente o funcionamento dos rins e fígado, induzindo toxicidade que reduz os parâmetros antioxidantes, causando estresse oxidativo e alterações histopatológicas (ZHANG et al., 2016). A toxicidade cardíaca e hepática também foi observada por Pfohl-leszkowicz & Manderville (2007), assim como a indução de nefrotoxicidade e imunotoxicidade por Gan et al., (2017).

As ocratoxinas atuam diretamente na síntese proteica, e também possuem uma alta afinidade com proteínas plasmáticas, o que pode facilitar a manifestação tóxica devido a maior permanência desta toxina no sangue do animal (CERAIN et al., 2000). Além do mais, Leeson et al., (1995) mostraram que esta substância contribui para com a baixa absorção de eletrólitos e com o aumento da excreção de água através de diurese. Em suínos, sintomas como perda de peso, consumo de água excessivo, hemorragias no trato digestório, desidratação e anorexia são alguns dos sintomas relatados quando acometidos por intoxicações agudas (MALLMANN & DILKIN, 2007).

#### **2.3.4 Fumonisinias**

Produzidas por fungos dos gêneros *Alternaria* e *Fusarium*, as fumonisinias são classificadas em tipo A, B, C ou P sendo as do tipo B (B1, B2 e B3) as mais comuns em alimentos (MALLMANN & DILKIN, 2007; LINO et al., 2004). É importante destacar que a fumonisinina B1 é a mais nociva e é a mais abundante dentre uma concentração total desta micotoxina.

De acordo com Malmann e Dilkin (2007), as fumonisinias apresentam interferências na biossíntese de esfingolipídios, que se encontram nas membranas celulares e em especial nas membranas das células nervosas. Os esfingolipídios são essenciais devido a sua função na comunicação, diferenciação e permeabilidade celular e na regulação de fatores relacionados ao crescimento (MINAMI et al., 2004; SORIANO et al., 2005).

Entre todas as espécies, os suínos são os mais sensíveis aos efeitos destas toxinas, e além disso, ao ingerirem alimentos contaminados por estas toxinas, eles rapidamente metabolizam e as excretam, e por isto, elas acabam apresentando baixa disponibilidade (NORRED et al., 1998). Alguns dos sintomas que se destacam nestes animais quando

infectados são edema pulmonar e insuficiência ventricular, alterações no sistema imune, inibições metabólicas em alguns tecidos e alterações irreversíveis na morfologia intestinal. Além disso, também foram relatados casos de dispnéia, cianose, icterícia, hidrotórax e morte (HASCHEK et al., 2001; DILKIN et al., 2004; MALLMANN & DILKIN, 2007)

### **2.3.5 Zealerona**

A zearalenona é uma micotoxina produzida por fungos do gênero *Fusarium*, contaminando principalmente cereais, destaca-se a *F. culmorum*, *F. graminearum* e *F. crookwellense*. Esta micotoxina é caracterizada como uma lactona do ácido fenólico resorcílico (GAUMY et al., 2001).

Os suínos demonstram ser uma das espécies mais sensíveis à presença desta substância devido a assimilação desta micotoxina em  $\alpha$ -zearalenol, sendo o isômero  $\alpha$  considerado o metabólito mais tóxico (MALEKINEJAD et al., 2006). Esta micotoxina afeta principalmente o sistema reprodutivo destes animais, sendo relatada como causadora de doenças relacionadas à infertilidade em porcas. Prolapsos retais e vaginais, assim como abortos e taxas de prenhez baixas são alguns dos efeitos quando as porcas são expostas a estas micotoxinas (ETIENNE E DOURMAD, 1994).

Assim como outras micotoxinas, as zealeras também são absorvidas quase que instantaneamente pelo trato gastrointestinal. Após a administração de zealeras aos animais, alguns efeitos sobre a reprodução dos animais foram observados, como a redução da taxa de concepção, repetição de cio, nascimento de natimortos e leitões mais fracos (MALEKINEJAD et al., 2006).

Além disso, Tiemann et al. (2003) destaca que quando adicionados os análogos das zealeras,  $\alpha$ -Zearalenol ( $\alpha$ -ZOL) ou  $\beta$ -Zearalenol ( $\beta$ -ZOL) às culturas de células da granulosa suína inibe a síntese de progesterona que é promovida pelo hormônio folículo-estimulante (FSH). Por fim, outro problema relacionado a exposição à Zealerona no período pré-púbere das fêmeas, é a redução na quantidade e qualidade dos folículos, o que sugere um esgotamento prematuro dos oócitos na idade adulta (SCHOEVERS et al., 2012).

### **2.4 Micotoxinas versus desempenho de suínos**

As micotoxinas produzem inúmeros efeitos nocivos nos suínos quando são ingeridas, com destaque para a redução do desempenho, aumento da incidência de doenças devido à imunossupressão, diminuição da capacidade reprodutiva dos animais e lesões em órgãos vitais como intestino, por exemplo (BENNETT & KLICH, 2003; ABDEL- WAHHAB & KHOLIF,

2008). Mallmann e Dilkin (2011) destacam ainda que o principal prejuízo no que diz respeito a estas intoxicações está no ataque a diversos órgãos e sistemas dos animais que implicam no baixo desempenho produtivo dos mesmos.

Recusa ao alimento, lesões no TGI e vômitos são alguns dos problemas associados com as micotoxicoses e seus prejuízos na produção suinícola (MALLMANN & DILKIN, 2007; DAGHIR, 2008). As lesões no trato gastrointestinal, bem como lesões orais dificultam a ingestão de ração e com isso, diminuem o consumo voluntário (KUBENA et al., 1989; FAIXOVÁ et al., 2007). Queda na ingestão do alimento e alterações que dificultam a absorção dos nutrientes advindos da dieta são alguns dos mecanismos primários os quais as micotoxinas expressam seus efeitos, conforme destacado por HAUSCHILD et al. (2006) e também ANDRETTA et al. (2010).

O consumo de ração contaminada por estas substâncias afetam principalmente as funções intestinais dos animais, devido a elevada concentração de toxinas nas células epiteliais intestinais. (ALASSANE-KPEMBI et al., 2013; GHAREEB et al., 2016). Com a função de filtro seletivo, o epitélio intestinal permite a absorção dos nutrientes advindos da dieta, eletrólitos essenciais e água da luz intestinal para a circulação sanguínea (ROTTER et al., 1996)

Na suinocultura, duas micotoxinas ganham destaque principal por sua relevância clínica e econômica na produção: as fumonisinas e deoxynivalenol. De acordo com Bracarense et al. (2012), estas substâncias tem efeito direto no consumo de ração e no crescimento do animal, que foram avaliados pela administração de 20 mg de DON/ kg de ração via oral ou intravenoso nos suínos que resultou na recusa alimentar e vômitos. Além disso, Andretta et al. (2012) destacam a redução no ganho de peso de 26% em resposta à ingestão de DON enquanto que a redução no consumo de ração foi de 16% para animais desafiados por aflatoxina B1 (AFB1).

Por fim, Bouhet e Oswald (2007) demonstraram que a nível molecular, o deoxynivalenol e a fumonisina B1 (FB1) alteram a funcionalidade da absorção do intestino, o que pode ter consequências diversas para a saúde intestinal. Além disso, rações contendo FB1 ou FB1 puro induzem uma redução no consumo destes alimentos e no peso de leitões.

## **2.5 Revisão sistemática**

### **2.5.1 Contextualização**

Revisão sistemática de literatura consiste em uma revisão devidamente planejada de uma leitura científica que identificada, seleciona e avalia criteriosamente dados através de métodos sistemáticos (SOUSA & RIBEIRO (2008). A meta-análise é uma análise estatística da revisão sistemática de um número expressivo de resultados de estudos individuais, com o

objetivo de integrar, estimar a direção e a magnitude dos resultados destes estudos e extrair maiores informações dos dados adicionados, aumentando o poder estatístico (GLASS, 1976; LEANDRO, 2005; ALLEN, 2002).

Embora o termo meta-análise tenha sido definido por Glass em 1976, alguns estudos já utilizavam desta técnica nos anos 1904 por Karl Pearson, que desenvolveu pesquisas e estudos com vacinas contra a febre tifoide (LITTELL et al., 2008). Além disso, a meta-análise tem despertado o interesse de pesquisadores, e uma simples busca por “meta-analysis” utilizando o Google Acadêmico resultou em 1.300.000 referências entre os anos de 2012 e 2022.

Levando em consideração que diversas áreas de pesquisa, incluindo a produção animal tem aumentado consideravelmente o seu número de profissionais e pesquisadores, o que resulta em um maior número de publicações. Porém, isto não significa que estes estudos reflitam os avanços quantitativos e tão pouco sejam mais conclusivos, e por isso revisões sistemáticas tornam-se cada dia mais essenciais.

### **2.5.2 Objetivo e vantagens da revisão sistemática**

Ao se aplicar uma revisão sistemática, tem-se como objetivo reduzir possíveis vieses que poderiam ocorrer em uma revisão não-sistemática, reduzindo o grau de incerteza sobre os resultados observados, e ela se distingue de revisões bibliográficas devido a aplicação de técnicas estatísticas (LOVATTO et al., 2007; LUIZ, 2002).

De acordo com Whitehead (2002), a meta-análise se faz de suma importância em casos de resultados conflitantes entre pesquisas, ou até mesmo para avaliar e quantificar efeitos adicionais que demandariam características de delineamento não condizentes com as pesquisas realizadas de forma individual. Com destaque para a precisão de estimativas em estudos de menor tamanho, esta técnica de estudo, possibilita um maior alcance de resultados no que diz respeito por exemplo, a relação dose-resposta ou em comparações entre diferentes categorias da população que em estudos convencionais individualizados não seriam passíveis devido a confiança dos resultados (GOOD & HARDIN, 2009; LOVATTO et al., 2007). Além do que, é possível se avaliar variáveis moderadas em função de diferentes características de delineamento, tratamento ou unidade experimental, conforme descrito Littell et al. (2008) e Andretta et al. (2012).

Agregar os resultados dentro de uma área de estudo, aumentar o poder estatístico das comparações, investigar como os resultados podem diferir dependendo das características dos estudos examinados, são algumas das vantagens do uso dessa técnica (LEANDRO, 2005).

Além disso, podemos aprimorar os resultados obtidos em estudos já aplicados sem a dependência de um enorme recurso financeiro.

### 3. OBJETIVO

Reavaliar a acurácia de equações previamente publicadas que predizem os impactos das micotoxinas sobre o desempenho produtivo de suínos em crescimento.

### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

Bancos de dados científicos digitais como PubMed, Scopus e Web of Science foram utilizados para identificar os periódicos acadêmicos que o desempenho de suínos desafiados por micotoxinas durante qualquer uma das fases de crescimento. O método de busca utilizado foi o 'PICO', onde um conjunto de palavras foi combinado, com elementos que designassem uma população específica (neste caso, suínos), o interesse (por exemplo, desafiados por micotoxinas) e por fim o contexto requerido (respostas de desempenho). Neste estudo, a combinação utilizada e palavras de busca foram:

*(pig OR pigs OR swine OR piglet\*)*

AND

*(mycotoxi\* OR aflatoxin\* OR don OR zearalenone*

*OR fumonisin\* OR t2 OR deoxynivalenol OR ocratoxin\*)*

AND

*(performance OR "body weight" OR "average daily gain" OR "weight gain" OR "average daily feed intake" OR "feed intake" OR "feed consumption" OR "feed conversion" OR "feed to gain" OR "feed : gain"*

*OR "feed efficiency" OR "gain to feed" OR "gain : feed"*

*OR ADFI OR ADG OR BW OR FCR)*

Após a busca, todas as referências obtidas pelos bancos de dados foram exportadas para o EndNote X9, os quais o título, e resumo de cada periódico foram revisados por dois pesquisadores de forma independente, com o objetivo de selecionar os trabalhos que atendessem os seguintes critérios: [I] artigos completos (publicados após avaliação por pares) que relatassem [II] estudos experimentais in vivo que avaliassem os efeitos da ingestão de

micotoxinas nas [III] respostas de desempenho zootécnico de [IV] suínos (do pós-desmame até às fases de acabamento).

Em seguida, os periódicos científicos foram avaliados completamente, e selecionados quanto a [V] presença de tratamento controle (sem desafio). O próximo passo [VI] foi manter os estudos com níveis de até 1 ppm para aflatoxinas, até 5 ppm para deoxinivalenol, e até 40 ppm para fumonisinas. Para determinação dos níveis e quais micotoxinas seriam selecionadas para o desenvolvimento do trabalho, foi levado em consideração um estudo anterior desenvolvido por Kipper et al. (2020) que destaca as principais micotoxinas com efeitos adversos sobre o desempenho de suínos. Os efeitos das micotoxinas no desempenho dos animais, sendo eles positivos ou negativos, não foram considerados um critério de seleção. A qualidade e relevância dos trabalhos foram criteriosamente avaliados e qualquer remoção de periódicos do banco de dados foi registrada no diagrama de fluxo PRISMA.

Por fim, aplicou-se também a abordagem “bola de neve”, que consiste em analisar todas as citações nas listas de referências dos artigos selecionados a fim de encontrar estudos adicionais que atendessem os critérios, e caso aprovados, eram avaliados pelos mesmos critérios já mencionados e adicionais no diagrama de fluxo PRISMA como “other sources” (“outras fontes”).

#### **4.1 Elaboração do banco de dados**

Os artigos selecionados foram impressos e o registro de uma nova base de dados foi criada no EndNote. Informações referentes ao modelo teórico proposto e demais variáveis foram retiradas das publicações originais das seções ‘Material e Métodos’ e ‘Resultados’ e em seguida foram transferidas para uma tabela digital, à qual cada linha representava um tratamento, e cada coluna uma variável. Para o desenvolvimento do presente trabalho, as bases de dados de estudos anteriores já publicados (Andretta et al., 2011, 2012, 2016; Kipper et al., 2020) foram atualizadas a partir da nova busca descrita acima.

Informações de desempenho do animal como consumo alimentar, ganho de peso, taxa de conversão alimentar e demais variáveis como características dos animais, composição nutricional das dietas dos animais e etc, foram incluídas na base de dados para serem considerados no meta-desenho e/ou para fornecer uma visão descritiva dos estudos disponíveis na área de investigação.

Foram utilizados códigos com critérios de agrupamento qualitativo nos modelos analíticos. Neste item, os códigos principais foram aplicados para caracterização de desafios (por exemplo, grupos de controle ou de desafios para cada micotoxina específica). Outros

códigos foram utilizados para considerar a variabilidade entre todas as experiências compiladas (por exemplo, o efeito do estudo ou ensaio; Sauvant et al., 2005, Lovatto et al., 2007). Foram também utilizados códigos para indicar medidas do mesmo tratamento repetidas no tempo. Quando esta informação estava disponível nos documentos, foram incluídas medidas repetidas na base de dados e foi utilizado um código para fazer a identificação dos meios utilizados no mesmo grupo de animais.

#### **4.2 Validação das equações**

Durante a revisão sistemática, foram encontrados vários artigos que estimam o efeito da concentração de micotoxinas no desempenho dos suínos. Estas equações foram validadas em termos de exatidão, precisão e veracidade, considerando a base de dados atual como valores 'observados'. Em resumo, a veracidade indica o grau de concordância entre o valor observado e o valor estimado. A precisão indica o grau de concordância interna (dispersão) entre medições independentes efetuadas sob condições específicas (Organização Internacional de Normalização, 1993).

Neste estudo, a precisão da equação foi avaliada seguindo o procedimento adaptado por Kipper et al. (2019). O erro de previsão do quadrado médio (MSPE) foi calculado como a soma da diferença quadrática entre os valores observados e os valores previstos dividida pelo número de observações experimentais. O MSPE foi então decomposto em erro de tendência central (ECT), erro devido a regressão (ER), e erro devido a distúrbios (ED). A ECT é a diferença entre os valores médios observados e os valores correspondentes obtidos pelas equações. O ER estima o erro que seria alcançado pela regressão dos valores observados sobre os valores estimados ou, por outras palavras, o ER representa o desvio do coeficiente de regressão dos mínimos quadrados de um. Por último, o ED é a variação dos valores observados que não é contabilizada por uma regressão dos mínimos quadrados para prever as estimativas. Para a interpretação dos dados, a veracidade foi considerada como sendo a soma de ECT e ER, a precisão foi associada ao ED, e a precisão global foi associada ao MSPE. A análise de variância (procedimento GLM) foi também utilizada para comparar os valores observados e previstos. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o Minitab (Minitab para Windows, v. 19).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Descrição da base de dados

O diagrama PRISMA que descreve os estudos encontrados durante cada etapa da pesquisa bibliográfica é apresentado na figura 1. A primeira pesquisa atingiu 3.464 registros, que foram todos avaliados quanto à duplicidade e posteriormente quanto ao cumprimento dos critérios de pesquisa. Cento e quatro artigos foram incluídos na base de dados após revisão dos títulos, resumos, e textos completos. Um resumo destes estudos é apresentado na Tabela 1 e a lista completa de publicações está disponível no final do documento (Apêndice 1).

Quarenta e seis estudos relataram presença de pequenas doses de micotoxinas em dietas controle. O desempenho destes grupos foi comparado com os grupos de controlo negativo e nenhuma diferença foi observado ( $P=0,202$  para a ingestão de alimentos,  $P=0,541$  para a ingestão de alimentos, e  $P=0,898$  para a eficiência alimentar). Por essa razão, os dados foram mantidos na base de dados.

A maioria dos experimentos que deram origem às publicações foram realizadas nos Estados Unidos, China, Canadá, Alemanha, França e Brasil (Figura 2). Uma breve descrição dos dados de desempenho disponíveis é apresentada na Tabela 2.

Os estudos selecionados incluíram 13.184 suínos distribuídos em 772 tratamentos. Destes, 51% foram desenvolvidos utilizando grupos mistos (fêmeas e machos), 30% utilizaram machos, 10% utilizaram fêmeas, e 9% não descreveram esta característica. É importante salientar que existem várias diferenças entre os sexos sobre o metabolismo e, conseqüentemente, sobre os efeitos de micotoxinas em suínos. Assim, seria importante ter mais ensaios incluindo este efeito no desenho experimental (por exemplo, como uma abordagem fatorial). Da mesma forma, é importante aumentar os testes em fêmeas. Desconsiderar o efeito do sexo pode levar a um importante enviesamento na literatura sobre micotoxinas.

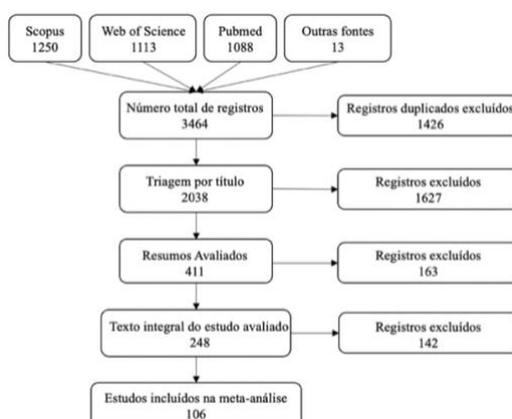


Figura 1. Fluxograma PRISMA que descreve a inclusão e exclusão de estudos

Tabela 1. Lista das publicações utilizadas na base de dados

<b>Código<sup>1</sup> (Citação)</b>	<b>Controle<sup>2</sup></b>	<b>Desafio</b>	<b>Fase</b>
1 (Pollmann et al., 1985)	-	Deoxynivalenol	Creche
2 (Coffey et al., 1989)	-	Aflatoxina	Creche
3 (Bergsjø et al., 1992)	-	Deoxynivalenol	Crescimento
4 (Friend et al., 1992)	-	Deoxynivalenol	Crescimento
5 (Bergsjø et al., 1993)	+	Deoxynivalenol	Crescimento
6 (Colvin et al., 1993)	-	Fumonisina	Creche
7 (Lindemann et al., 1993)	-	Aflatoxina	Creche
8 (He et al., 1993)	-	Deoxynivalenol	Creche
9 (Schell et al., 1993a)	-	Aflatoxina	Creche
10 (Schell et al., 1993b)	-	Aflatoxina	Creche
11 (Motelin et al., 1994)	+	Fumonisina	Crescimento
12 (Rotter et al., 1994)	+	Deoxynivalenol	Crescimento
13 (Rotter et al., 1995)	+	Deoxynivalenol	Crescimento
14 (Rotter et al., 1996)	-	Fumonisina	Crescimento
15 (Lindemann et al., 1997)	-	Aflatoxina	Creche
16 (Rotter et al., 1997)	-	Fumonisina	Crescimento
17 (Smith et al., 1997)	-	Deoxynivalenol	Creche
18 (Zomborszky et al., 2000)	-	Fumonisina	Creche
19 (Döll et al., 2002)	+	Múltiplas	Creche
20 (House et al., 2002)	-	Deoxynivalenol	Crescimento
21 (Marin et al., 2002)	-	Aflatoxina	Creche
22 (Swamy et al., 2003)	-	Múltiplas	Creche
23 (Zomborszky-Kovács et al., 2002)	-	Fumonisina	Creche
24 (Dilkin et al., 2003)	-	Múltiplas	Creche
25 (Döll et al., 2003)	+	Múltiplas	Creche
26 (Taranu et al., 2003)	-	Fumonisina	Creche
27 (Dänicke et al., 2004a)	+	Deoxynivalenol	Creche
28 (Dänicke et al., 2004b)	+	Deoxynivalenol	Crescimento
29 (Dilkin et al., 2004)	-	Fumonisina	Creche
30 (Piva et al., 2005)	+	Fumonisina	Crescimento
31 (Shi et al., 2005)	-	Aflatoxina	Crescimento
32 (Accensi et al., 2006)	-	Deoxynivalenol	Creche
33 (Cheng et al., 2006)	-	Múltiplas	Creche
34 (Marin et al., 2006)	-	Fumonisina	Creche
35 (Grosjean et al., 2006)	-	Fumonisina	Creche
36 (Battacone et al., 2007)	-	Aflatoxina	Crescimento
37 (Dänicke et al., 2007)	+	Deoxynivalenol	Creche
38 (Doll et al., 2007)	+	Deoxynivalenol	Crescimento
39 (Goyarts et al., 2007)	+	Múltiplas	Crescimento
40 (Gutzwiller et al., 2007)	-	Múltiplas	Creche
41 (Meissonnier et al., 2007)	-	Aflatoxina	Creche
42 (Shi et al., 2007)	-	Aflatoxina	Crescimento

43 (Danicke et al., 2008)	+	Deoxynivalenol	Crescimento
44 (Doll et al., 2008)	+	Deoxynivalenol	Crescimento
45 (Frankič et al., 2008)	-	Deoxynivalenol	Creche
46 (Meissonnier et al., 2008)	-	Aflatoxina	Creche
47 (Pinton et al., 2008)	-	Deoxynivalenol	Creche
48 (Thieu et al., 2008)	-	Aflatoxina	Creche
49 (Dänicke et al., 2010)	+	Deoxynivalenol	Crescimento
50 (Gbore, 2009)	+	Fumonisina	Creche
51 (Lessard et al., 2009)	-	Fumonisina	Creche
52 (Waché et al., 2009)	-	Deoxynivalenol	Crescimento
53 (Andretta et al., 2010)	-	Aflatoxina	Creche
54 (Harper et al., 2010)	-	Aflatoxina	Creche
55 (Phuong et al., 2010)	+	Fumonisina	Creche
56 (Rustemeyer et al., 2010)	-	Aflatoxina	Crescimento
57 (Becker et al., 2011)	-	Deoxynivalenol	Creche
58 (Grenier et al., 2011)	-	Múltiplas	Creche
59 (Stanek et al., 2012)	-	Deoxynivalenol	Crescimento
60 (Xiao et al., 2013)	-	Deoxynivalenol	Creche
61 (Fu et al., 2013)	+	Aflatoxina	Creche
62 (Modra et al., 2013)	+	Deoxynivalenol	Crescimento
63 (Rempe et al., 2013)	+	Múltiplas	Creche
64 (Weaver et al., 2013)	-	Múltiplas	Creche
65 (Chaytor et al., 2011)	-	Múltiplas	Creche
66 (Patience et al., 2014)	+	Múltiplas	Crescimento
67 (Shin et al., 2014)	+	Múltiplas	Creche
68 (Weaver et al., 2014a)	-	Múltiplas	Creche
69 (Weaver et al., 2014b)	-	Múltiplas	Creche
70 (Yin et al., 2014)	+	Múltiplas	Crescimento
71 (Alizadeh et al., 2015)	-	Deoxynivalenol	Creche
72 (Frobose et al., 2015)	+	Deoxynivalenol	Creche
73 (Gerez et al., 2015)	-	Múltiplas	Crescimento
74 (Li et al., 2011)	-	Deoxynivalenol	Crescimento
75 (Souto et al., 2015)	-	Fumonisina	Creche
76 (Sun et al., 2015)	-	Aflatoxina	Crescimento
77 (Wu et al., 2015)	-	Deoxynivalenol	Crescimento
78 (Frobose et al., 2016)	+	Deoxynivalenol	Creche
79 (Kong et al., 2016)	+	Deoxynivalenol	Crescimento
80 (Liu et al., 2016)	+	Múltiplas	Creche
81 (Thanh et al., 2016)	+	Deoxynivalenol	Creche
82 (Frobose et al., 2017)	+	Deoxynivalenol	Creche
83 (Jin et al., 2017)	-	Deoxynivalenol	Creche
84 (Li et al., 2017)	+	Múltiplas	Crescimento
85 (Müller et al., 2017)	+	Múltiplas	Creche
86 (Li et al., 2018)	+	Deoxynivalenol	Crescimento
87 (Melo et al., 2018)	-	Múltiplas	Creche
88 (Michiels et al., 2018)	-	Deoxynivalenol	Creche

89 (Pasternak et al., 2018)	+	Deoxynivalenol	Creche
90 (Shi et al., 2018)	+	Múltiplas	Crescimento
91 (Wang et al., 2018)	+	Deoxynivalenol	Creche
92 (Zheng et al., 2018)	+	Múltiplas	Creche
93 (Ali et al., 2019)	-	Fumonisina	Creche
94 (Kim et al., 2019)	+	Múltiplas	Crescimento
95 (Taranu et al., 2019)	-	Aflatoxina	Creche
96 (Bahrenthien et al., 2020)	+	Múltiplas	Creche
97 (Holanda et al., 2020)	+	Deoxynivalenol	Creche
98 (Holanda and Kim, 2020)	+	Deoxynivalenol	Creche
99 (Jia et al., 2020)	+	Múltiplas	Creche
100 (Rao et al., 2020)	+	Fumonisina	Creche
101 (Sciellour et al., 2020)	+	Múltiplas	Crescimento
102 (Wang et al., 2020)	-	Aflatoxina	Creche
103 (Yang et al., 2020)	+	Múltiplas	Crescimento
104 (Pu et al., 2021)	+	Múltiplas	Crescimento

<sup>1</sup> Foi atribuído um único código a cada estudo da base de dados, seguindo a ordem cronológica. O mesmo código será utilizado para se referir aos estudos nas seguintes Figuras.

<sup>2</sup> Trabalhos que relataram a menor presença de micotoxinas no grupo de controlo foram mantidos na base de dados e identificados como '+'.

Tabela 2. Número de observações<sup>1</sup> disponíveis na base de dados

Variables	N total
Consumo alimentar	650
Ganho de peso	750
Eficiência Alimentar	647

<sup>1</sup> Excluindo os tratamentos que receberam qualquer tipo de tratamento extra (por exemplo, medicamentos ou aditivos).

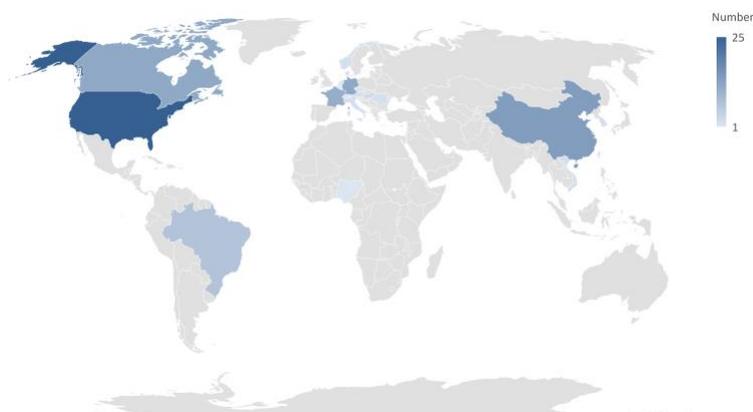
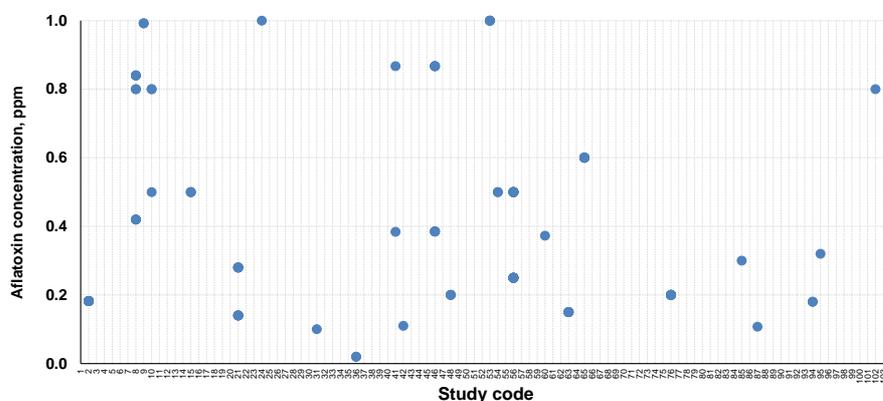


Figura 2. Origem dos estudos utilizados para construção da base de dados

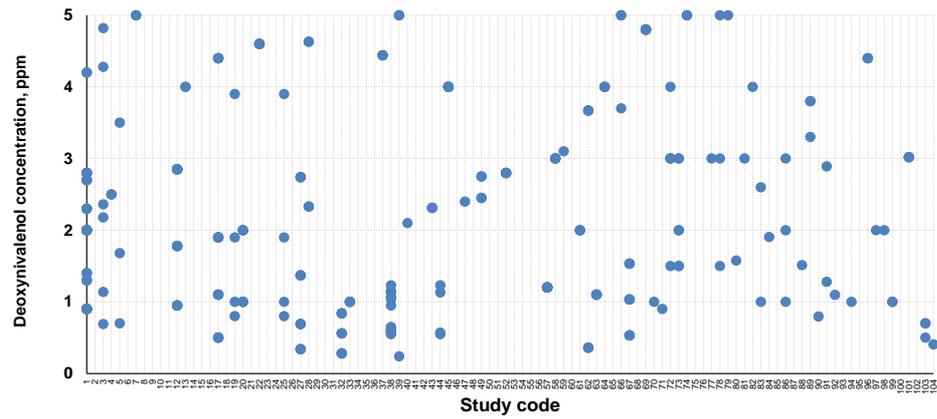
O deoxinivalenol foi a micotoxina mais estudada na base de dados com 39 artigos (considerando apenas contaminação com uma única toxina). As fumonisinas foram testadas em 17 estudos e as aflatoxinas em 19 artigos, enquanto outros 29 estudos relataram desafios com micotoxinas agrupadas. O ano médio de publicação foi 2004 e 2005 para as fumonisinas e aflatoxinas, respectivamente, enquanto que os estudos focando no deoxinivalenol (média: 2007) e desafios agrupados (média: 2010) foram mais recentes.

As concentrações médias de micotoxinas em "desafios únicos" foram de 0,429 ppm de aflatoxinas (variando de 0,02 a 1 ppm, com o primeiro quartil em 0,20, a mediana em 0,373, e o terceiro quartil em 0,50; (Figura 3)), 2,076 ppm de deoxinivalenol (variando de 0. 24 a 5 ppm, com o primeiro quartil em 1,00, a mediana em 1,90, e o terceiro quartil em 2,85; (Figura 4)), e 10,791 ppm de fumonisinas (variando de 0,10 a 40 ppm, com o primeiro quartil em 2,38, a mediana em 8,00, e o terceiro quartil em 15,00; (Figura 5)). Estudos recentes (publicados a partir de 2000) tendiam a utilizar níveis mais baixos de micotoxinas nas contaminações alimentares (significa: 0,244 ppm de aflatoxinas, 1,378 ppm de desoxinivalenol, e 6,59 ppm de fumonisinas).



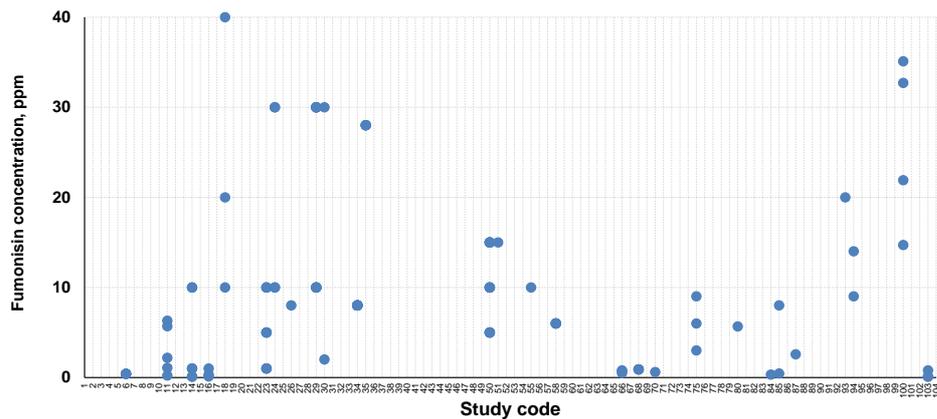
<sup>1</sup> A lista completa é apresentada na Tabela 1, organizada por ordem cronológica.

Figura 3. Concentração de aflatoxinas nas dietas (eixo y) de acordo com o código de cada estudo (eixo x) <sup>1</sup>



<sup>1</sup> A lista completa é apresentada na Tabela 1, organizada por ordem cronológica.

Figura 4. Concentração de deoxynivalenol nas dietas (eixo y) de acordo com o código de cada estudo (eixo x) <sup>1</sup>



<sup>1</sup> A lista completa é apresentada na Tabela 1, organizada por ordem cronológica.

Figura 5. Concentração de fumonisina nas dietas (eixo y) de acordo com o código de cada estudo (eixo x) <sup>1</sup>

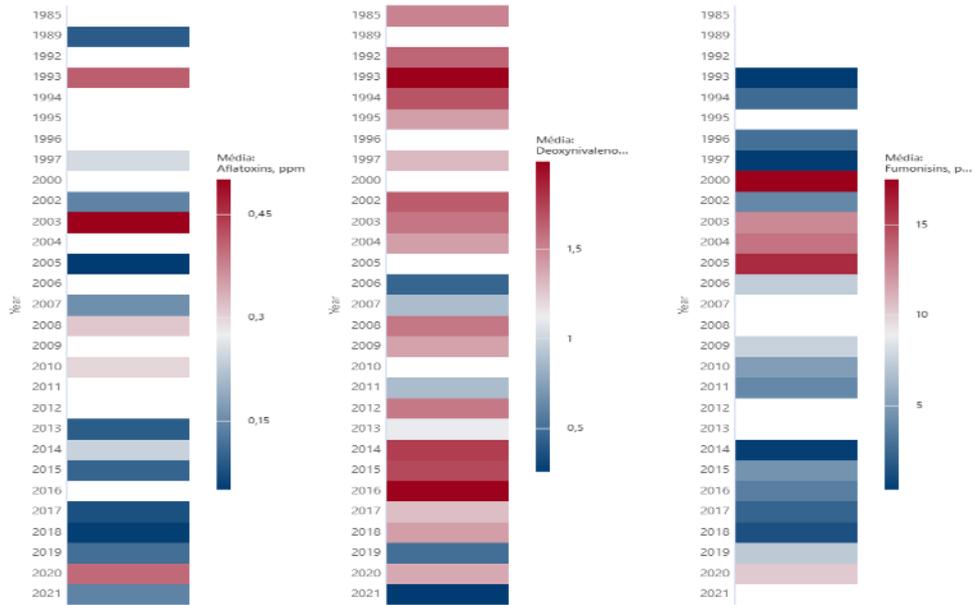


Figura 6. Concentrações de micotoxinas testadas nos estudos ao longo dos anos

## 5.2 Validação das equações existentes

Quatro estudos previamente publicados apresentam equações que predizem o consumo alimentar e o ganho de peso em suínos quando desafiados por micotoxinas. Dois destes, foram publicados pelo mesmo grupo de pesquisa (Andretta et al., 2012; Kipper et al., 2020), por isso, apenas o estudo mais recente foi utilizado no procedimento de validação. No caso das equações de predição para fumonisinas, ambas equações foram mantidas a fim de comparação. As equações que compuseram este estudo constam nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Equações disponíveis na literatura para estimar a redução no consumo alimentar ( $y$ ) em suínos causados pelas doses contaminantes de micotoxinas nas dietas ( $x$ )

Referência	Equação	Original R <sup>2</sup>
<b>Deoxynivalenol</b>		
Equação 1 - Kim et al., 2021	$y = -4.42x$	0.68
Equação 2 - Kipper et al., 2020	$y = -4.06x$	0.66
Equação 3 - Mok et al., 2013	$y = -0.13 - 5.64x$	0.60
<b>Aflatoxina</b>		
Equação 4 - Kipper et al., 2020	$y = -5.61x$	0.74
Equação 5 - Mok et al., 2013	$y = -1.7 - 24.9x$	0.70
Equação 6 - Mok et al., 2013	$y = 0.4 - 51.6 \times (1 - e^{-0.947x})$	0.79

Tabela 4. Equações disponíveis na literatura para estimar a perda de peso ( $y$ ) em suínos causada pelas doses contaminantes de micotoxinas nas dietas ( $x$ )

Referência	Equação	Original R <sup>2</sup>
<b>Deoxynivalenol</b>		
Equação 7 - Kim et al., 2021	$y = -5.93x$	0.77
Equação 8 - Kipper et al., 2020	$y = -4.03x$	0.66
Equação 9 - Mok et al., 2013	$y = -0.93 - 6.49x$	0.60
<b>Aflatoxina</b>		
Equação 10 - Kipper et al., 2020	$y = -35.03x$	0.74
Equação 11 - Mok et al., 2013	$y = -4 - 22.7x$	0.62
Equação 12 - Mok et al., 2013	$y = -1.4 - 50.3 \times (1 - e^{-0.976x})$	0.69
<b>Fumonisina</b>		
Equação 13 - Kipper et al., 2020	$y = -0.48x$	0.27
Equação 14 - Andretta et al., 2012	$y = -0.17x$	0.66

Ao analisarmos a tabela 5, percebe-se que os valores observados e previstos foram semelhantes para todas as equações de predição que estimam a redução do consumo alimentar dos animais desafiados por deoxinivalenol ( $P > 0.05$ ). Porém, apenas a equação 5 proposta por Mok et al. (2013) para os desafiados por aflatoxinas foi capaz de prever valores de consumo de ração semelhantes ao observado ( $P > 0.05$ ).

No que diz respeito as equações que estimam a redução do ganho de peso nos animais desafiados por aflatoxinas, para todas os valores observados e previstos foram estatisticamente semelhantes ( $P > 0.05$ ) conforme observado na tabela 6. Ainda assim, para suínos contaminados por deoxinivalenol, apenas as equações 7 e 9 de Kim et al. (2021) e Mok et al. (2013), foram capazes de prever valores semelhantes de média. E nenhuma das equações propostas para os animais desafiados por fumonisinas foi capaz de prever valores semelhantes aos observados no banco de dados.

Ressalta-se que a base de dados construída (que foi utilizada para a validar as equações) incluía apenas concentrações baixas à moderadas de micotoxinas, o que não era o caso das bases de dados utilizadas para gerar parte das equações. Nesta condição, é possível que mais animais não tenham apresentado qualquer redução nas respostas de desempenho (valores observados  $\Delta FI$  ou  $\Delta G > 0\%$ ), o que é muito difícil de prever utilizando modelos de regressão.

### 5.2.1 Correlação entre os valores observados e preditos das equações

Observa-se que as correlações entre os valores observados e os valores preditos de todas as equações foram baixas, tanto para as que estimam a redução no consumo alimentar (tabela 5) quanto para as equações de predizem a perda de peso (tabela 6) dos animais. Isto

mostra que existem mais fatores interferentes do que somente a dosagem da micotoxina e que provavelmente deveriam constar nas equações. Entretanto, equações com mais fatores são mais complexas em seu uso, o que pode torná-las menos aplicáveis. Além disso, muitos valores de correlação foram semelhantes devido ao fato de que a grande maioria das equações avaliadas eram lineares, desta forma, as equações se mantinham paralelas, assim como os erros.

Tabela 5. Precisão das equações que estimam a redução no consumo alimentar de suínos contaminados por micotoxinas através das dietas

	Média	DP <sup>1</sup>	Comparação		
			<i>P</i> -valor	EPM <sup>2</sup>	r <sup>3</sup>
<b>Deoxinivalenol</b>					
Observado	-9	15		1.02	
Equação 1	-8	6	0.291	0.36	0.345
Equação 2	-8	6	0.281	0.33	0.345
Equação 3	-11	8	0.201	0.46	0.345
<b>Aflatoxinas</b>					
Observado	-13	15		1.98	
Equação 4	-2	2	0.003	0.17	0.384
Equação 5	-13	7	0.945	0.74	0.384
Equação 6	-16	8	0.068	0.89	0.402

<sup>1</sup> Desvio padrão (DP).

<sup>2</sup> Erro padrão da média (SEM).

<sup>3</sup> Correlação (r)

Tabela 6. Precisão das equações que estimam a perda de peso de suínos contaminados por micotoxinas através das dietas

	Média	DP <sup>1</sup>	Comparison		
			<i>P</i> -value	SEM <sup>2</sup>	r <sup>3</sup>
<b>Deoxynivalenol</b>					
Observado	-12	19		1.28	
Equação 7	-11	8	0.695	0.49	0.360
Equação 8	-8	6	0.001	0.33	0.360
Equação 9	-11	9	0.765	0.53	0.360
<b>Aflatoxina</b>					
Observado	-16	15		1.75	
Equação 10	-15	10	0.898	1.04	0.350
Equação 11	-14	6	0.355	0.68	0.350
Equação 12	-18	8	0.252	0.88	0.372
<b>Fumonisina</b>					
Observado	-11	21		2.40	
Equação 13	-5	5	0.017	0.52	0.106
Equação 14	-2	2	<0.001	0.19	0.106

<sup>1</sup> Desvio padrão (DP).

<sup>2</sup> Erro padrão da média (SEM).

<sup>3</sup> Correlação (r)

### 5.2.2 Precisão das equações

De acordo com Mikhail e Ackermann (1976), podemos dizer que a acurácia é o grau de proximidade entre a medida prevista, com o parâmetro observado através dos estudos (ou seja, o valor verdadeiro). Resumidamente, a precisão expressará o grau de concordância (dispersão) entre as equações de forma independente efetuadas sob condições específicas, enquanto que a veracidade indica o grau de concordância entre as medições e o valor de referência (Kipper et al, 2021).

Na figura 7, apresenta-se um gráfico elaborado a partir da equação 5, o qual o eixo  $x$  identifica os valores observados de ingestão de ração a partir dos estudos, e no eixo  $y$  os valores estimados através da equação de Kim et al. (2021). A linha central de 45 graus é conhecida como a linha identidade e representa onde os pontos deveriam estar caso as equações fossem 100% exatas. Ainda sobre a figura 7, em vermelho identifica-se a linha de tendência, que se trata de uma regressão da média.

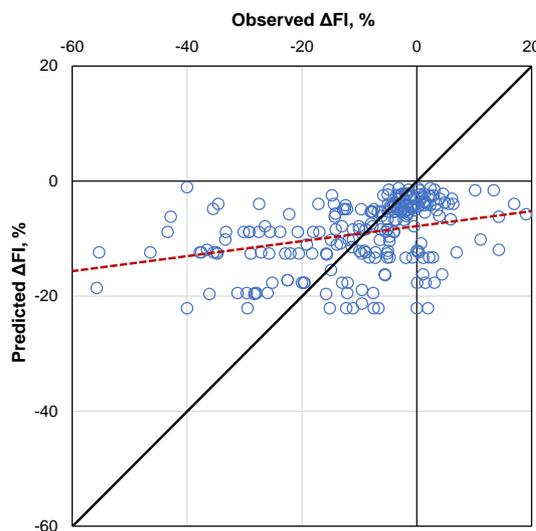


Figura 7. Exemplo de concordância entre os valores observado e valores previstos para a ingestão de ração de suínos desafiados por micotoxinas de acordo com a equação de Kim et al. (2021)

Entendido isto, ao decompor o erro quadrático médio de predição (MSPE), encontramos o erro de tendência central (ECT) que mostra o quanto a média está afastado da

linha identidade. Já o erro de regressão (ER) se trata da diferença entre as inclinações da regressão e linha de identidade, ou seja, estima o erro que seria alcançado regredindo os valores observados nos valores estimados. Foi possível observar (tabelas 7 e 8) que o ER foi o principal contribuinte para a falta de acurácia em todas as equações, o que pode significar que há presença de algum erro sistemático na equação, que pode estar ligado ao fato de que, quase todas as equações são lineares, e neste caso, modelos mais complexos como equações exponencias ou quadráticas podem proporcionar um menor ER. Também foi possível observar neste estudo que a partir de um determinado nível de contaminação, o animal segue reduzindo seu desempenho no mesmo nível e intensidade, o que pode explicar o fato do alto valor de ER nas equações.

Tabela 7. Acurácia e precisão das equações disponíveis que estimam a redução na ingestão de ração em suínos desafiados por micotoxinas

	MSPE	MSPE <sup>1</sup>		
		ECT	ER	ED
<b>Deoxynivalenol</b>				
Observado				
Equação 1	210	1	176	33
Equação 2	211	3	181	28
Equação 3	216	2	161	53
<b>Aflatoxina</b>				
Observado				
Equação 4	302	101	199	2
Equação 5	186	0	145	41
Equação 6	200	13	130	58

<sup>1</sup> Erro quadrático médio de predição (MSPE), composto pelo erro de tendencia central (ECT), erro de regressão (ER), e erro de distúrbio (ED) calculados a partir das diferenças entre os valores observados e os valores preditos pelas equações.

Tabela 8. Acurácia e precisão das equações disponíveis que estimam a perda de peso de suínos desafiados por micotoxinas

	MSPE	MSPE <sup>1</sup>		
		ECT	ER	ED
<b>Deoxynivalenol</b>				
Observado				
Equação 7	326	0	268	58
Equação 8	343	16	300	27
Equação 9	329	0	259	70
<b>Aflatoxina</b>				
Observado				
Equação 10	226	0	143	83
Equação 11	211	3	173	35
Equação 12	214	5	151	58
<b>Fumonisin</b>				
Observado				
Equação 13	483	32	428	24
Equação 14	523	79	441	3

<sup>1</sup> Erro quadrático médio de predição (MSPE), composto pelo erro de tendência central (ECT), erro de regressão (ER), e erro de distúrbio (ED) calculados a partir das diferenças entre os valores observados e os valores preditos pelas equações.

O ECT e o ER são medidas que podem ser facilmente ajustadas, tornando mais precisa as equações através de um procedimento de calibração baseado numa base de dados conhecida. Por outro lado, o erro de distúrbio (ED) é um erro aleatório, que ocorre através de variação natural que podem existir nos dados originais os quais a regressão de predição não engloba, este erro se torna o mais crítico, uma vez que não pode ser controlado ou corrigido. Associada ao ED, observou-se que a falta de precisão foi moderada ou baixa na maioria das equações de precisão de acordo com a tabelas 7 e 8, o que pode estar relacionado com os baixos valores observados em suínos que não foram afetados pela contaminação por micotoxinas ( $\Delta FI$  ou  $\Delta G > 0\%$ ), resumidamente, nenhuma das equações foram capazes de prever os casos em que o animal não reduz o desempenho perante o desafio, mesmo os modelos com intercepções. Outro cenário em que as equações não descreveram bem os efeitos, se deu em casos onde as reduções no desempenho foram mais graves, ou seja, em casos onde os animais foram muito afetados.

## 6. CONCLUSÃO

Neste estudo, foi possível identificar equações que tiveram maior acurácia e que predisseram de forma mais exata os valores estimados para quantificar os impactos da contaminação por micotoxinas em suínos. Sabe-se que a adoção de equações quadráticas ou exponenciais poderiam reduzir alguns erros passíveis de correção e, além disso, há uma lacuna no que diz respeito à estudos que trabalham com concentrações mais elevadas de micotoxinas e os resultados sobre o desempenho destes animais. Conclui-se que as equações são uma boa ferramenta de predição, se fazendo necessário apenas algumas recalibrações e a inserção de mais fatores nos modelos afim de se reduzir alguns erros. Por fim, a adoção de algumas das medidas citadas anteriormente, poderá gerar equações que descreverão os reais impactos que estas substâncias causam na suinocultura.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-WAHHAB, M. A.; KHOLIF, A. M. Mycotoxins in animal feeds and prevention strategies: A review. **Asian J. Anim. Sci**, v. 2, n. 1, p. 7-25, 2008.
- ALASSANE-KPEMBI, Imourana et al. New insights into mycotoxin mixtures: The toxicity of low doses of Type B trichothecenes on intestinal epithelial cells is synergistic. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 272, n. 1, p. 191-198, 2013.
- ALLEN, Mike et al. (Ed.). **Interpersonal communication research: Advances through meta-analysis**. Routledge, 2001.
- ANDRETTA, I. et al. Meta-analytical study of productive and nutritional interactions of mycotoxins in broilers. **Poultry Science**, v. 90, n. 9, p. 1934-1940, 2011.
- ANDRETTA, I. et al. Meta-analytical study of productive and nutritional interactions of mycotoxins in growing pigs. **Animal**, v. 6, n. 9, p. 1476-1482, 2012.
- ANDRETTA, Ines et al. Meta-analysis of individual and combined effects of mycotoxins on growing pigs. **Scientia Agricola**, v. 73, p. 328-331, 2016.
- ANDRETTA, Ines. **Estudo meta-analítico das interações produtivas e nutricionais das micotoxinas na alimentação de suínos e frangos de corte**. 2011. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós- Graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2011.
- BENNETT, J. W.; KLICH, M. Mycotoxins. *Clinical Microbiological Reviews*, 16, 497–516. **Article CAS**, 2003.
- BHAT, Rajeev; RAI, Ravishankar V.; KARIM, Abd A. Mycotoxins in food and feed: present status and future concerns. **Comprehensive reviews in food science and food safety**, v. 9, n. 1, p. 57-81, 2010.
- BHATTACHARYA, Kashinath; RAHA, Subrata. Deteriorative changes of maize, groundnut and soybean seeds by fungi in storage. **Mycopathologia**, v. 155, n. 3, p. 135-141, 2002.
- BOUHET, Sandrine; OSWALD, Isabelle P. The intestine as a possible target for fumonisin toxicity. **Molecular nutrition & food research**, v. 51, n. 8, p. 925-931, 2007.
- BORUTOVA, Radka. ADISSEO Brazil 2019: Survey of mycotoxins in maize, 2019.
- BRACARENSE, Ana-Paula FL et al. Chronic ingestion of deoxynivalenol and fumonisin, alone or in interaction, induces morphological and immunological changes in the intestine of piglets. **British Journal of Nutrition**, v. 107, n. 12, p. 1776-1786, 2012.
- CAST - COUNCIL FOR AGRICULTURAL SCIENCE. **Mycotoxins: risks in plant, animal, and human systems**. Council for Agricultural, 2003. 199p.

CERAIN, A. et al. Efectos tóxicos de la ocratoxina A. **Revista de toxicología**, v. 17, p. 61-69, 2000.

CHEN, Binlong et al. Induction of mitochondria-mediated apoptosis and PI3K/Akt/mTOR-mediated autophagy by aflatoxin B2 in hepatocytes of broilers. **Oncotarget**, v. 7, n. 51, p. 84989, 2016.

DAGHIR, N. J. Mycotoxins in poultry feeds. In: DAGHIR, N. J. (Org.). **Poultry production in hot climates**. Wallingford: CAB International, 2008. cap. 8, p. 197- 226.

DESJARDINS, Anne E.; HOHN, Thomas M.; MCCORMICK, SUSAN P. Trichothecene biosynthesis in *Fusarium* species: chemistry, genetics, and significance. **Microbiological reviews**, v. 57, n. 3, p. 595-604, 1993.

DILKIN, Paulo et al. Intoxicação experimental de suínos por fumonisinas. **Ciência Rural**, v. 34, p. 175-181, 2004.

DILKIN, Paulo. Micotoxicose suína: aspectos preventivos, clínicos e patológicos. **Biológico**, v. 64, n. 2, p. 187-191, 2002.

ETIENNE, Michel; DOURMAD, Jean-Yves. Effects of zearalenone or glucosinolates in the diet on reproduction in sows: a review. **Livestock Production Science**, v. 40, n. 2, p. 99-113, 1994.

FAIXOVÁ, Z. et al. Efficacy of dietary selenium to counteract toxicity of deoxynivalenol in growing broiler chickens. **Acta Veterinaria Brno**, v. 76, n. 3, p. 349-356, 2007.

GAN, Fang et al. Ochratoxin A induces nephrotoxicity and immunotoxicity through different MAPK signaling pathways in PK15 cells and porcine primary splenocytes. **Chemosphere**, v. 182, p. 630-637, 2017.

GAUMY, J. L. et al. Zearalenone: proprietes et toxicite experimentale. **Revue de médecine vétérinaire**, v. 152, n. 3, p. 217-234, 2001.

GHAREEB, K. et al. Deoxynivalenol in chicken feed alters the vaccinal immune response and clinical biochemical serum parameters but not the intestinal and carcass characteristics. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 100, n. 1, p. 53-60, 2016.

GLASS, Gene V. Primary, secondary, and meta-analysis of research. **Educational researcher**, v. 5, n. 10, p. 3-8, 1976.

GOOD, Phillip I.; HARDIN, James W. **Common errors in statistics (and how to avoid them)**. 3. ed. Hoboken: Wiley, 2009. 273p.

- GOYARTS, Tanja et al. Carry-over of Fusarium toxins (deoxynivalenol and zearalenone) from naturally contaminated wheat to pigs. **Food Additives and Contaminants**, v. 24, n. 4, p. 369-380, 2007.
- HASCHEK, Wanda M. et al. Fumonisin toxicosis in swine: an overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. **Environmental health perspectives**, v. 109, n. suppl 2, p. 251-257, 2001.
- HAUSCHILD, Luciano et al. Digestibilidade de dietas e balanços metabólicos de suínos alimentados com dietas contendo aflatoxinas. **Ciência Rural**, v. 36, p. 1570-1575, 2006.
- HE, Jianwei et al. Chemical and biological transformations for detoxification of trichothecene mycotoxins in human and animal food chains: a review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 21, n. 2, p. 67-76, 2010.
- HEMCKMEIER, Deise et al. Claviceps purpurea e Bipolaris sp. como causa de ergotismo em bovinos no estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, p. 875-882, 2018.
- HOLANDA, Debora Muratori; KIM, Sung Woo. Mycotoxin occurrence, toxicity, and detoxifying agents in pig production with an emphasis on deoxynivalenol. **Toxins**, v. 13, n. 2, p. 171, 2021.
- HOLANDA, Debora Muratori; YIANNIKOURIS, Alexandros; KIM, Sung Woo. Investigation of the efficacy of a postbiotic yeast cell wall-based blend on newly-weaned pigs under a dietary challenge of multiple mycotoxins with emphasis on deoxynivalenol. **Toxins**, v. 12, n. 8, p. 504, 2020.
- HUSSEIN, Hussein S.; BRASEL, Jeffrey M. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. **Toxicology**, v. 167, n. 2, p. 101-134, 2001.
- IBGE- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa trimestral do abate de animais – Séries históricas: quantidades de suínos abatidos (2021). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9203-pesquisas-trimestrais-do-abate-de-animais.html?=&t=series-historicas>
- KIM, Jongkeon et al. Equations to Predict Growth Performance Changes by Dietary Deoxynivalenol in Pigs. **Toxins**, v. 13, n. 5, p. 360, 2021.
- KIPPER, M. M. M. M. et al. Assessing the accuracy of measurements obtained by dual-energy X-ray absorptiometry on pig carcasses and primal cuts. **Meat science**, v. 148, p. 79-87, 2019.
- KIPPER, Marcos et al. Assessing the implications of mycotoxins on productive efficiency of broilers and growing pigs. **Scientia Agricola**, v. 77, 2019.
- KUBENA, L. F. et al. Individual and combined toxicity of deoxynivalenol and T-2 toxin in broiler chicks. **Poultry Science**, v. 68, n. 5, p. 622-626, 1989.

KUBOSAKI, Atsutaka et al. Immunotoxicity of nivalenol after subchronic dietary exposure to rats. **Food and chemical toxicology**, v. 46, n. 1, p. 253-258, 2008.

LEANDRO, Gioacchino. **Meta-analysis in medical research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis**. John Wiley & Sons, 2005.

LEESON, S.; DIAZ, G. J.; SUMMERS, J. D. **Poultry metabolic disorders and mycotoxins**. Guelph: University Books, 1995. 352p.

LINO, Celeste M.; SILVA, Liliana JG; PENA, A. S. Fumonisin: presença em alimentos, implicações na saúde e aspectos legislativos. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 99, n. 552, p. 181-192, 2004.

LITTELL, Julia H.; CORCORAN, Jacqueline; PILLAI, Vijayan. **Systematic reviews and meta-analysis**. Oxford University Press, 2008. 202p.

LOVATTO, Paulo Alberto et al. Meta-análise em pesquisas científicas: enfoque em metodologias. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 285-294, 2007.

LUIZ, Alfredo José Barreto. Meta-análise: definição, aplicações e sinergia com dados espaciais. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, v. 19, n. 3, p. 407-428, 2002.

MAGAN, N. et al. Post-harvest fungal ecology: Impact of fungal growth and mycotoxin accumulation in stored grain. **Epidemiology of mycotoxin producing fungi**, p. 723-730, 2003.

MALEKINEJAD, H.; MAAS-BAKKER, R.; FINK-GREMMELS, J. Species differences in the hepatic biotransformation of zearalenone. **The Veterinary Journal**, v. 172, n. 1, p. 96-102, 2006.

MALLMANN, Carlos A.; DILKIN, Paulo. **Micotoxinas e micotoxicoses em suínos**. Editora do Autor, 2007. 240p.

MALLMANN, Carlos A.; DILKIN, Paulo. **Mycotoxins and mycotoxicosis in swine**. Translated and edited by G. Zaviezo and D. Zaviezo. Special Nutrients edition. Miami, FL USA, v. 7, p. 80-81, 2011.

MARIN, D. E. et al. Changes in performance, blood parameters, humoral and cellular immune responses in weanling piglets exposed to low doses of aflatoxin. **Journal of animal science**, v. 80, n. 5, p. 1250-1257, 2002.

MARQUARDT, Ronald R.; FROHLICH, Andrzej A. A review of recent advances in understanding ochratoxycosis. **Journal of animal science**, v. 70, n. 12, p. 3968-3988, 1992.

MEISSONNIER, G. M.; OSWALD, I. P.; GALTIER, P. Aflatoxicoses chez le porc: Étude bibliographique de données cliniques et expérimentales. **Revue de médecine vétérinaire**, v. 156, n. 12, p. 591-605, 2005.

- MINAMI, Luciana et al. Fumonisin: Efeitos toxicológicos, mecanismo de ação e biomarcadores para avaliação da exposição. **Ciências Agrárias**, v. 25, n. 3, p. 207-24, 2004.
- MOK, Chan; YOUP SHIN, Seung; GYUN KIM, Beob. Aflatoxin, deoxynivalenol, and zearalenone in swine diets: Predictions on growth performance. **Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias**, v. 26, n. 4, p. 243-254, 2013.
- NORRED, William P. et al. Mycotoxins and health hazards: toxicological aspects and mechanism of action of fumonisins. **The Journal of toxicological sciences**, v. 23, n. SupplementII, p. 160-164, 1998.
- OLIVEIRA, Carlos Augusto Fernandes de; GERMANO, Pedro Manuel Leal. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, p. 417-424, 1997.
- OSWALD, Isabelle P. et al. Immunotoxicological risk of mycotoxins for domestic animals. **Food additives and contaminants**, v. 22, n. 4, p. 354-360, 2005.
- PFOHL-LESZKOWICZ, Annie; MANDERVILLE, Richard A. Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. **Molecular nutrition & food research**, v. 51, n. 1, p. 61-99, 2007.
- PITT, J. I. Toxigenic fungi and mycotoxins. **British medical bulletin**, v. 56, n. 1, p. 184-192, 2000.
- POHLAND, A. E.; NESHEIM, S.; FRIEDMAN, L. Ochratoxin A: a review (technical report). **Pure and Applied chemistry**, v. 64, n. 7, p. 1029-1046, 1992.
- ROTTER, B. A. et al. Influence of low-level exposure to Fusarium mycotoxins on selected immunological and hematological parameters in young swine. **Toxicological Sciences**, v. 23, n. 1, p. 117-124, 1994.
- ROTTER, Barbara A. et al. Response of growing swine to dietary exposure to pure fumonisin B1 during an eight-week period: Growth and clinical parameters. **Natural Toxins**, v. 4, n. 1, p. 42-50, 1996.
- SCHOEVERS, Eric J. et al. Transgenerational toxicity of Zearalenone in pigs. **Reproductive Toxicology**, v. 34, n. 1, p. 110-119, 2012.
- SHARMA, Ricky A.; FARMER, Peter B. Biological relevance of adduct detection to the chemoprevention of cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 10, n. 15, p. 4901-4912, 2004.
- SMITH, T. K.; SEDDON, I. R. Synergism demonstrated between Fusarium mycotoxins. **Feedstuffs (USA)**, 1998.

SORIANO, J. M.; GONZALEZ, L.; CATALA, A. I. Mechanism of action of sphingolipids and their metabolites in the toxicity of fumonisin B1. **Progress in lipid research**, v. 44, n. 6, p. 345-356, 2005.

SOUSA, Marcos R. de; RIBEIRO, Antonio Luiz P. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 92, n. 3, p. 241-251, 2009.

SWAMY, H. V. L. N. et al. Effects of feeding a blend of grains naturally contaminated with Fusarium mycotoxins on growth and immunological measurements of starter pigs, and the efficacy of a polymeric glucomannan mycotoxin adsorbent. **Journal of Animal Science**, v. 81, n. 11, p. 2792-2803, 2003.

TIEMANN, U. et al. Effects of the mycotoxins  $\alpha$ - and  $\beta$ -zearalenol on regulation of progesterone synthesis in cultured granulosa cells from porcine ovaries. **Reproductive Toxicology**, v. 17, n. 6, p. 673-681, 2003.

TIEMANN, Ute; DÄNICKE, Sven. In vivo and in vitro effects of the mycotoxins zearalenone and deoxynivalenol on different non-reproductive and reproductive organs in female pigs: a review. **Food additives and contaminants**, v. 24, n. 3, p. 306-314, 2007.

WHITEHEAD, Anne. **Meta-analysis of controlled clinical trials**. New York: Wiley, 2002. 336p.

YANG, Zhaohui et al. Effects of feeding high-protein corn distillers dried grains and a mycotoxin mitigation additive on growth performance, carcass characteristics, and pork fat quality of growing–finishing pigs. **Translational Animal Science**, v. 4, n. 2, p. 666-681, 2020.

YU, Jiujiang et al. Mycotoxin production and prevention of aflatoxin contamination in food and feed. In: GOLDMAN, G. H.; OSMANI, S. A. (Org.). **The Aspergilli: Genomics, medical aspects, biotechnology, and research methods**, p. 457-472, 2008.

ZHANG, Zheqian et al. Nephropathy and hepatopathy in weaned piglets provoked by natural ochratoxin A and involved mechanisms. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 68, n. 4, p. 205-213, 2016.

## 10. APÊNDICE

### Lista 1. Publicações incluídas na base de dados

ACCENSI, F. et al. Ingestion of low doses of deoxynivalenol does not affect hematological, biochemical, or immune responses of piglets. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 7, p. 1935-1942, 2006.

ALI, Omeralfaroug et al. Porcine hepatic response to fumonisin b1 in a short exposure period: Fatty acid profile and clinical investigations. **Toxins**, v. 11, n. 11, p. 655, 2019.

ALIZADEH, Arash et al. Deoxynivalenol impairs weight gain and affects markers of gut health after low-dose, short-term exposure of growing pigs. **Toxins**, v. 7, n. 6, p. 2071-2095, 2015.

ANDRETTA, I. et al. Alimentação de leitões pré-púberes com dietas contendo aflatoxinas ou zearalenona. **Archivos de zootecnia**, v. 59, n. 225, p. 123-130, 2010.

BAHRENTHIEN, L. et al. Detoxifying deoxynivalenol (DON)-contaminated feedstuff: consequences of sodium sulphite (SoS) treatment on performance and blood parameters in fattening pigs. **Mycotoxin Research**, v. 36, n. 2, p. 213-223, 2020.

BATTACONE, Gianni et al. Use of a glucomannan polymer to reduce the effects of mycotoxin-contaminated diets in finishing pigs. **Italian Journal of Animal Science**, v. 6, n. sup1, p. 673-675, 2007.

BECKER, Christiane et al. Expression of immune relevant genes in pigs under the influence of low doses of deoxynivalenol (DON). **Mycotoxin research**, v. 27, n. 4, p. 287-293, 2011.

BERGSJØ, B. et al. The effects of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on the clinical condition, blood parameters, performance and carcass composition of growing pigs. **Veterinary Research Communications**, v. 17, n. 4, p. 283-294, 1993.

BERGSJØ, B.; MATRE, T.; NAFSTAD, I. Effects of diets with graded levels of deoxynivalenol on performance in growing pigs. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 39, n. 1-10, p. 752-758, 1992.

CHAYTOR, A. C. et al. Effects of chronic exposure of diets with reduced concentrations of aflatoxin and deoxynivalenol on growth and immune status of pigs. **Journal of animal science**, v. 89, n. 1, p. 124-135, 2011.

CHENG, Yeong-Hsiang et al. Toxicity of different Fusarium mycotoxins on growth performance, immune responses and efficacy of a mycotoxin degrading enzyme in pigs. **Animal Research**, v. 55, n. 6, p. 579-590, 2006.

COFFEY, M. T.; HAGLER JR, W. M.; CULLEN, J. M. Influence of dietary protein, fat or amino acids on the response of weanling swine to aflatoxin B1. **Journal of Animal Science**, v. 67, n. 2, p. 465-472, 1989.

COLVIN, Billy M.; COOLEY, A. J.; BEAVER, Rodney W. Fumonisin toxicosis in swine: clinical and pathologic findings. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 5, n. 2, p. 232-241, 1993.

DÄNICKE, S. et al. Effects of graded levels of Fusarium toxin contaminated wheat in diets for fattening pigs on growth performance, nutrient digestibility, deoxynivalenol balance and clinical serum characteristics. **Archives of Animal Nutrition**, v. 58, n. 1, p. 1-17, 2004b.

DÄNICKE, S. et al. On the effects of deoxynivalenol (DON) in pig feed on growth performance, nutrients utilization and DON metabolism. **Journal of Animal and Feed Sciences**, v. 13, n. 4, p. 539-556, 2004a.

DÄNICKE, Sven et al. Effects of a Fusarium toxin-contaminated triticale, either untreated or treated with sodium metabisulphite (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, SBS), on weaned piglets with a special focus on liver function as determined by the <sup>13</sup>C-methacetin breath test. **Archives of Animal Nutrition**, v. 62, n. 4, p. 263-286, 2008.

DÄNICKE, Sven; DÖLL, Susanne. A probiotic feed additive containing spores of *Bacillus subtilis* and *B. licheniformis* does not prevent absorption and toxic effects of the Fusarium toxin deoxynivalenol in piglets. **Food and chemical toxicology**, v. 48, n. 1, p. 152-158, 2010.

DÄNICKE, Sven; GOYARTS, Tanja; VALENTA, Hana. On the specific and unspecific effects of a polymeric glucomannan mycotoxin adsorbent on piglets when fed with uncontaminated or with Fusarium toxins contaminated diets. **Archives of animal nutrition**, v. 61, n. 4, p. 266-275, 2007.

DILKIN, P. et al. Toxicological effects of chronic low doses of aflatoxin B1 and fumonisin B1-containing Fusarium moniliforme culture material in weaned piglets. **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, n. 10, p. 1345-1353, 2003.

DILKIN, Paulo et al. Intoxicação experimental de suínos por fumonisinas. **Ciência Rural**, v. 34, p. 175-181, 2004.

DÖLL, S. et al. Effects of graded levels of Fusarium toxin contaminated maize in diets for female weaned piglets. **Archives of Animal Nutrition**, v. 57, n. 5, p. 311-334, 2003.

DÖLL, Susanne et al. Practically relevant concentrations of deoxynivalenol in diets for growing-finishing pigs offered as mash or pellets. **Archives of Animal Nutrition**, v. 61, n. 4, p. 247-265, 2007.

DÖLL, Susanne et al. The effect of fusarium toxin contaminated maize on performance and health of female weaning piglets. **Mycotoxin Research**, v. 18, n. 1, p. 94-98, 2002.

DÖLL, Susanne; DÄNICKE, Sven; VALENTA, Hana. Residues of deoxynivalenol (DON) in pig tissue after feeding mash or pellet diets containing low concentrations. **Molecular nutrition & food research**, v. 52, n. 6, p. 727-734, 2008.

FRANKIČ, Tamara; SALOBIR, Janez; REZAR, Vida. The effect of vitamin E supplementation on reduction of lymphocyte DNA damage induced by T-2 toxin and deoxynivalenol in weaned pigs. **Animal Feed Science and Technology**, v. 141, n. 3-4, p. 274-286, 2008.

FRIEND, D. W. et al. Toxicity of T-2 toxin and its interaction with deoxynivalenol when fed to young pigs. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 72, n. 3, p. 703-711, 1992.

FROBOSE, H. L. et al. The effects of deoxynivalenol-contaminated corn dried distillers grains with solubles in nursery pig diets and potential for mitigation by commercially available feed additives. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 3, p. 1074-1088, 2015.

FROBOSE, Hyatt L. et al. Effects of potential detoxifying agents on growth performance and deoxynivalenol (DON) urinary balance characteristics of nursery pigs fed DON-contaminated wheat. **Journal of Animal Science**, v. 95, n. 1, p. 327-337, 2017.

FROBOSE, Hyatt L. et al. The progression of deoxynivalenol-induced growth suppression in nursery pigs and the potential of an algae-modified montmorillonite clay to mitigate these effects. **Journal of Animal Science**, v. 94, n. 9, p. 3746-3759, 2016.

FU, Jian-Chao et al. Effectiveness of maifanite in reducing the detrimental effects of aflatoxin B1 on hematology, aflatoxin B1 residues, and antioxidant enzymes activities of weanling piglets. **Livestock Science**, v. 157, n. 1, p. 218-224, 2013.

GBORE, F. A. Growth performance and puberty attainment in growing pigs fed dietary fumonisin B1. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 93, n. 6, p. 761-767, 2009.

GEREZ, Juliana R. et al. Deoxynivalenol alone or in combination with nivalenol and zearalenone induce systemic histological changes in pigs. **Experimental and toxicologic pathology**, v. 67, n. 2, p. 89-98, 2015.

GOYARTS, Tanja et al. Carry-over of Fusarium toxins (deoxynivalenol and zearalenone) from naturally contaminated wheat to pigs. **Food Additives and Contaminants**, v. 24, n. 4, p. 369-380, 2007.

GRENIER, Bertrand et al. Individual and combined effects of subclinical doses of deoxynivalenol and fumonisins in piglets. **Molecular nutrition & food research**, v. 55, n. 5, p. 761-771, 2011.

GROSJEAN, François; CAZAUX, Jean Georges; MEYMERIT, Christine. Effets des fumonisines sur les performances de porcs charcutiers. **Journées de la Recherche Porcine en France**, v. 38, p. 225, 2006.

GUTZWILLER, A. et al. Effects of Fusarium toxins on growth, humoral immune response and internal organs in weaner pigs, and the efficacy of apple pomace as an antidote. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 91, n. 9-10, p. 432-438, 2007.

HARPER, Allen F. et al. Assessment of a hydrated sodium calcium aluminosilicate agent and antioxidant blend for mitigation of aflatoxin-induced physiological alterations in pigs. **Journal of Swine Health and Production**, v. 18, n. 6, p. 282-289, 2010.

HE, Ping; YOUNG, L. G.; FORSBERG, C. Microbially detoxified vomitoxin-contaminated corn for young pigs. **Journal of animal science**, v. 71, n. 4, p. 963-967, 1993.

HOLANDA, Debora Muratori; KIM, Sung Woo. Efficacy of mycotoxin detoxifiers on health and growth of newly-weaned pigs under chronic dietary challenge of deoxynivalenol. **Toxins**, v. 12, n. 5, p. 311, 2020.

HOLANDA, Debora Muratori; YIANNIKOURIS, Alexandros; KIM, Sung Woo. Investigation of the efficacy of a postbiotic yeast cell wall-based blend on newly-weaned pigs under a dietary challenge of multiple mycotoxins with emphasis on deoxynivalenol. **Toxins**, v. 12, n. 8, p. 504, 2020.

HOUSE, J. D. et al. Feed intake, growth and carcass parameters of swine consuming diets containing low levels of deoxynivalenol from naturally contaminated barley. **Canadian journal of animal science**, v. 82, n. 4, p. 559-565, 2002.

JIA, Ru et al. Low doses of individual and combined deoxynivalenol and zearalenone in naturally moldy diets impair intestinal functions via inducing inflammation and disrupting epithelial barrier in the intestine of piglets. **Toxicology Letters**, v. 333, p. 159-169, 2020.

JIN, Linghong et al. Mycotoxin binder improves growth rate in piglets associated with reduction of toll-like receptor-4 and increase of tight junction protein gene expression in gut mucosa. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2017.

KIM, Sung Woo et al. Efficacy of a yeast cell wall extract to mitigate the effect of naturally co-occurring mycotoxins contaminating feed ingredients fed to young pigs: Impact on gut health, microbiome, and growth. **Toxins**, v. 11, n. 11, p. 633, 2019.

KONG, Changsu; PARK, Chan Sol; KIM, Beob Gyun. Evaluation of a mycotoxin adsorbent in swine diets containing barley naturally contaminated with Fusarium mycotoxins. **Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias**, v. 29, n. 3, p. 169-177, 2016.

LESSARD, Martin et al. Intestinal physiology and peptidase activity in male pigs are modulated by consumption of corn culture extracts containing fumonisins. **The Journal of nutrition**, v. 139, n. 7, p. 1303-1307, 2009.

LI, FuChang et al. Effects of adding Clostridium sp. WJ06 on intestinal morphology and microbial diversity of growing pigs fed with natural deoxynivalenol contaminated wheat. **Toxins**, v. 9, n. 12, p. 383, 2017.

LI, Ruonan et al. Short-term ingestion of deoxynivalenol in naturally contaminated feed alters piglet performance and gut hormone secretion. **Animal Science Journal**, v. 89, n. 8, p. 1134-1143, 2018.

LI, X.-Z. et al. Efficacy of detoxification of deoxynivalenol-contaminated corn by Bacillus sp. LS100 in reducing the adverse effects of the mycotoxin on swine growth performance. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 28, n. 7, p. 894-901, 2011.

LINDEMANN, M. D. et al. Appraisal of the value of selected clays and minerals in diets with and without aflatoxin-contaminated maize fed to young pigs. **Journal of animal and feed sciences**, v. 6, p. 507-519, 1997.

LINDEMANN, M. D. et al. Potential ameliorators of aflatoxicosis in weanling/growing swine. **Journal of animal science**, v. 71, n. 1, p. 171-178, 1993.

LIU, N. et al. Effects of feeding naturally contaminated diet with zearalenone, fumonisin and deoxynivalenol with or without yeast cell wall adsorbent on growth, vulva size and organ weights of gilts. **Journal of Animal and Feed Sciences**, v. 25, n. 2, p. 145-151, 2016.

MARIN, D. E. et al. Changes in performance, blood parameters, humoral and cellular immune responses in weanling piglets exposed to low doses of aflatoxin. **Journal of animal science**, v. 80, n. 5, p. 1250-1257, 2002.

MARIN, Daniela E. et al. Sex-related differences in the immune response of weanling piglets exposed to low doses of fumonisin extract. **British Journal of Nutrition**, v. 95, n. 6, p. 1185-1192, 2006.

MEISSONNIER, Guylaine M. et al. Immunotoxicity of aflatoxin B1: impairment of the cell-mediated response to vaccine antigen and modulation of cytokine expression. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 231, n. 2, p. 142-149, 2008.

MEISSONNIER, Guylaine M. et al. Selective impairment of drug-metabolizing enzymes in pig liver during subchronic dietary exposure to aflatoxin B1. **Food and chemical toxicology**, v. 45, n. 11, p. 2145-2154, 2007.

MELO, Antonio Diego Brandão et al. Evaluation of a short-term ingestion of zearalenone, fumonisin, and aflatoxin mixture incorporated, at low concentration, into the diet of weanling

piglets and the effect of an anti-mycotoxin feed additive. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 39, n. 4, p. 1819-1830, 2018.

MICHIELS, Annelies et al. Clinical impact of deoxynivalenol, 3-acetyl-deoxynivalenol and 15-acetyl-deoxynivalenol on the severity of an experimental *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in pigs. **BMC veterinary research**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2018.

MODRÁ, Helena et al. The effects of mycotoxin deoxynivalenol (DON) on haematological and biochemical parameters and selected parameters of oxidative stress in piglets. **Neuro Endocrinol Lett**, v. 34, n. Suppl 2, p. 84-89, 2013.

MOTELIN, Gideon K. et al. Temporal and dose-response features in swine fed corn screenings contaminated with fumonisin mycotoxins. **Mycopathologia**, v. 126, n. 1, p. 27-40, 1994.

MÜLLER, Lucieli KF et al. Effects of supplementation with spray-dried porcine plasma on blood variables on piglets feed with diet contaminated by mycotoxins. **Microbial pathogenesis**, v. 110, p. 464-470, 2017.

PASTERNAK, J. Alex et al. Molecular and physiological effects on the small intestine of weaner pigs following feeding with deoxynivalenol-contaminated feed. **Toxins**, v. 10, n. 1, p. 40, 2018.

PATIENCE, J. F. et al. Evaluation of two mycotoxin mitigation strategies in grow-finish swine diets containing corn dried distillers grains with solubles naturally contaminated with deoxynivalenol. **Journal of Animal Science**, v. 92, n. 2, p. 620-626, 2014.

PHUONG, Nguyen Hieu et al. Detoxifying effects of a commercial additive and *Phyllanthus amarus* extract in pigs fed fumonisins-contaminated feed. **Livestock Research for Rural Development**. V. 2406, 2010.

PINTON, Philippe et al. Ingestion of deoxynivalenol (DON) contaminated feed alters the pig vaccinal immune responses. **Toxicology Letters**, v. 177, n. 3, p. 215-222, 2008.

PIVA, A. et al. Activated carbon does not prevent the toxicity of culture material containing fumonisin B1 when fed to weanling piglets. **Journal of Animal Science**, v. 83, n. 8, p. 1939-1947, 2005.

POLLMANN, D. S. et al. Deoxynivalenol-contaminated wheat in swine diets. **Journal of Animal Science**, v. 60, n. 1, p. 239-247, 1985.

PU, Junning et al. Effects of chronic exposure to low levels of dietary aflatoxin b1 on growth performance, apparent total tract digestibility and intestinal health in pigs. **Animals**, v. 11, n. 2, p. 336, 2021.

RAO, Zhong-Xing et al. Effects of fumonisin-contaminated corn on growth performance of 9 to 28 kg nursery pigs. **Toxins**, v. 12, n. 9, p. 604, 2020.

REMPE, Inga et al. Effects of a *Fusarium* toxin-contaminated maize treated with sodium metabisulphite, methylamine and calcium hydroxide in diets for female piglets. **Archives of animal nutrition**, v. 67, n. 4, p. 314-329, 2013.

ROTTER, B. A. et al. Impact of pure fumonisin B1 on various metabolic parameters and carcass quality of growing-finishing swine—preliminary findings. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 77, n. 3, p. 465-470, 1997.

ROTTER, B. A. et al. Influence of low-level exposure to *Fusarium* mycotoxins on selected immunological and hematological parameters in young swine. **Toxicological Sciences**, v. 23, n. 1, p. 117-124, 1994.

ROTTER, B. A.; THOMPSON, B. K.; LESSARD, M. Effects of deoxynivalenol-contaminated diet on performance and blood parameters in growing swine. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 75, n. 3, p. 297-302, 1995.

ROTTER, Barbara A. et al. Response of growing swine to dietary exposure to pure fumonisin B1 during an eight-week period: Growth and clinical parameters. **Natural Toxins**, v. 4, n. 1, p. 42-50, 1996.

RUSTEMEYER, S. M. et al. Effects of dietary aflatoxin on the health and performance of growing barrows. **Journal of Animal Science**, v. 88, n. 11, p. 3624-3630, 2010.

SCHELL, T. C. et al. Effectiveness of different types of clay for reducing the detrimental effects of aflatoxin-contaminated diets on performance and serum profiles of weanling pigs. **Journal of animal science**, v. 71, n. 5, p. 1226-1231, 1993b.

SCHELL, T. C. et al. Effects of feeding aflatoxin-contaminated diets with and without clay to weanling and growing pigs on performance, liver function, and mineral metabolism. **Journal of animal science**, v. 71, n. 5, p. 1209-1218, 1993a

SCIELLOUR, M. et al. Transient effect of single or repeated acute deoxynivalenol and zearalenone dietary challenge on fecal microbiota composition in female finishing pigs. **animal**, v. 14, n. 11, p. 2277-2287, 2020.

SHI, Donghui et al. Alleviation of mycotoxin biodegradation agent on zearalenone and deoxynivalenol toxicosis in immature gilts. **Journal of animal science and biotechnology**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2018.

SHI, Y. H. et al. Effects of modified montmorillonite nanocomposite on growing/finishing pigs during aflatoxicosis. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 18, n. 9, p. 1305-1309, 2005.

SHI, Ying Hua et al. Efficacy of two different types of montmorillonite to reduce the toxicity of aflatoxin in pigs. **New Zealand Journal of Agricultural Research**, v. 50, n. 4, p. 473-478, 2007.

SHIN, S. Y. et al. Effects of naturally produced dietary Fusarium mycotoxins on weaning pigs. **American Journal of Animal and Veterinary Sciences**, v. 9, n. 2, p. 105-109, 2014.

SMITH, Trevor K.; MCMILLAN, Ewen G.; CASTILLO, Jorge B. Effect of feeding blends of Fusarium mycotoxin-contaminated grains containing deoxynivalenol and fusaric acid on growth and feed consumption of immature swine. **Journal of animal science**, v. 75, n. 8, p. 2184-2191, 1997.

SOUTO, Pollyana CMC et al. Weight gain, feed consumption and histology of organs from piglets fed rations containing low levels of fumonisin B1. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, n. 5, p. 451-455, 2015.

STANEK, Cassandra et al. A chronic oral exposure of pigs with deoxynivalenol partially prevents the acute effects of lipopolysaccharides on hepatic histopathology and blood clinical chemistry. **Toxicology letters**, v. 215, n. 3, p. 193-200, 2012.

SUN, Yawang et al. Impacts of low level aflatoxin in feed and the use of modified yeast cell wall extract on growth and health of nursery pigs. **Animal Nutrition**, v. 1, n. 3, p. 177-183, 2015.

SWAMY, H. V. L. N. et al. Effects of feeding a blend of grains naturally contaminated with Fusarium mycotoxins on growth and immunological measurements of starter pigs, and the efficacy of a polymeric glucomannan mycotoxin adsorbent. **Journal of Animal Science**, v. 81, n. 11, p. 2792-2803, 2003.

TARANU, Ionelia et al. Assessment of the efficacy of a grape seed waste in counteracting the changes induced by aflatoxin B1 contaminated diet on performance, plasma, liver and intestinal tissues of pigs after weaning. **Toxicon**, v. 162, p. 24-31, 2019.

TARANU, Ionélia et al. Effet d'une mycotoxine, la Fumonisine B1, sur la réponse immunitaire vaccinale chez le porcelet. In: **Journées de la Recherche Porcine**. 2003. p. Inconnu.

THIEU, Nguyen Quang; OGLE, Brian; PETTERSSON, Hans. Efficacy of bentonite clay in ameliorating aflatoxicosis in piglets fed aflatoxin contaminated diets. **Tropical animal health and production**, v. 40, n. 8, p. 649-656, 2008.

VAN LE THANH, Bich et al. The potential effects of antioxidant feed additives in mitigating the adverse effects of corn naturally contaminated with Fusarium mycotoxins on antioxidant systems in the intestinal mucosa, plasma, and liver in weaned pigs. **Mycotoxin Research**, v. 32, n. 2, p. 99-116, 2016.

WACHÉ, Yann J. et al. Impact of deoxynivalenol on the intestinal microflora of pigs. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 10, n. 1, p. 1-17, 2008.

WANG, Ding; LINDEMANN, Merlin D.; ESTIENNE, Mark J. Effect of folic acid supplementation and dietary protein level on growth performance, serum chemistry and

immune response in weanling piglets fed differing concentrations of aflatoxin. **Toxins**, v. 12, n. 10, p. 651, 2020.

WANG, Shuai et al. Deoxynivalenol impairs porcine intestinal host defense peptide expression in weaned piglets and IPEC-J2 cells. **Toxins**, v. 10, n. 12, p. 541, 2018.

WEAVER, A. C. et al. Efficacy of dietary spray dried plasma protein to mitigate the negative effects on performance of pigs fed diets with corn naturally contaminated with multiple mycotoxins. **Journal of Animal Science**, v. 92, n. 9, p. 3878-3886, 2014.

WEAVER, Alexandra C. et al. The use of feed additives to reduce the effects of aflatoxin and deoxynivalenol on pig growth, organ health and immune status during chronic exposure. **Toxins**, v. 5, n. 7, p. 1261-1281, 2013.

WEAVER, Alexandra C.; SEE, M. Todd; KIM, Sung Woo. Protective effect of two yeast based feed additives on pigs chronically exposed to deoxynivalenol and zearalenone. **Toxins**, v. 6, n. 12, p. 3336-3353, 2014.

WU, Li et al. Growth performance, serum biochemical profile, jejunal morphology, and the expression of nutrients transporter genes in deoxynivalenol (DON)-challenged growing pigs. **BMC veterinary research**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2015.

XIAO, H. et al. Effects of composite antimicrobial peptides in weanling piglets challenged with deoxynivalenol: I. Growth performance, immune function, and antioxidation capacity. **Journal of animal science**, v. 91, n. 10, p. 4772-4780, 2013.

YANG, Zhaohui et al. Effects of feeding high-protein corn distillers dried grains and a mycotoxin mitigation additive on growth performance, carcass characteristics, and pork fat quality of growing–finishing pigs. **Translational Animal Science**, v. 4, n. 2, p. 666-681, 2020.

YIN, Jie et al. Dietary arginine supplementation enhances intestinal expression of SLC7A7 and SLC7A1 and ameliorates growth depression in mycotoxin-challenged pigs. **Amino acids**, v. 46, n. 4, p. 883-892, 2014.

ZHENG, Weijiang et al. Hydrogen-rich water and lactulose protect against growth suppression and oxidative stress in female piglets fed fusarium toxins contaminated diets. **Toxins**, v. 10, n. 6, p. 228, 2018.

ZOMBORSZKY, M. K. et al. Experiment to determine limits of tolerance for fumonisin B1 in weaned piglets. **Journal of Veterinary Medicine, Series B**, v. 47, n. 4, p. 277-286, 2000.

ZOMBORSZKY-KOVÁCS, M. et al. Effects of Prolonged Exposure to Low-Dose Fumonisin B1 in Pigs. **Journal of Veterinary Medicine, Series B**, v. 49, n. 4, p. 197-201, 2002.