

Revisão**Micotoxinas: uma revisão sobre as principais doenças desencadeadas no organismo humano e animal**

Mycotoxins: a review about the main diseases triggered in human and animal organism

Bruna Gonçalves^{1,2}, Lucas Santana³ & Patrícia Pelegrini^{1*}1. *Diagene Diagnósticos Moleculares Ltda-ME, Brasília – DF, Brasil.*2. *Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Brasília, Campus Planaltina – DF, Brasil*3. *Universidade Católica de Brasília, Brasília – DF, Brasil.*

*Email institucional: patricia.pelegrini@diagene.com.br. Endereço: SCS Quadra 1 Bloco A Ed. União 12º andar sala 1202, Asa Sul, Brasília – DF. CEP: 70300-901. Telefone: +55 61 3396-1677

Resumo:

Fungos são microrganismos que se desenvolvem em ambientes úmidos, produzindo, como metabólito secundário, micotoxinas que contaminam principalmente os insumos agrícolas. A contaminação gerada pelas micotoxinas são denominadas de micotoxicoses. O Brasil investiu em políticas de controle das taxas de toxinas, com a implementação da Resolução da Diretoria Colegiada-RDC N° 07, que dispõe sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. As principais micotoxinas que causam doenças em animais e humanos no Brasil são: aflatoxinas M1, B1, B2, G1 e G2, ocratoxina A, fumonisinas B1 e B2, zearalenona, patulina e desoxinivalenol, produzidas pelos fungos dos gêneros *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.*, *Paecilomyces sp.* e *Byssoschlamys sp.* Portanto, esse artigo busca identificar a estrutura química das micotoxinas, seus sintomas gerados em humanos e animais, seus mecanismos de ação

e formas de detecção para controle em grãos e alimentos processados.

Palavras-chave: micotoxinas, micotoxicoses, fungos, animais, seres humanos.

Abstract:

Fungi are microorganisms that grow in humid environment, producing as a secondary metabolite, mycotoxins, which contaminate agricultural inputs. This contamination leads to several infectious called mycotoxicoses. Brazil invested in Public Politics to control the rate of these toxins in food, creating the Resolution of the Collegiate Board of Directors – RCBBD N° 07, describing about the tolerating limits for mycotoxins (TLM) in food. The main mycotoxins causing infections and diseases in animals and human beings, in Brazil, are: aflatoxins M1, B1, B2, G1 and G2, ocratoxin A, fumasinins B1 and B2, zearalenone, patuline, desoxynivalenol, all produced by fungi from the gender *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.*, *Paecilomyces sp.* and

Gonçalves, B; Santana, L & Pelegrini, P

Byssochlamys sp. Therefore, in this review we identify the chemical structure of mycotoxins and critically describe the symptoms caused by their infections in humans and animals, their mechanism of action and the methods for mycotoxins detection in grains and processed food.

Keywords: mycotoxins, mycotoxicoses, fungi, animals, human beings.

Introdução

Fungos são microrganismos quimorganotróficos, que se dividem em três grupos: bolores, cogumelos e leveduras. A maior parte dos fungos é multicelular e se dissemina por uma rede de filamentos chamada hifas, quando em ambientes úmidos (MADGAN *et al.*, 2010). É de conhecimento secular que a atividade de fungos ocasiona alterações no sabor e na qualidade dos alimentos. Algumas destas alterações são desejáveis, como na fabricação de queijos, cervejas e bolos (DINIZ, 2002).

Os fungos também produzem alguns metabólitos secundários chamados micotoxinas (derivado da palavra grega Mykes que significa fungo, e Toxicum que significa veneno ou toxina), as quais são compostos biossintetizados e excretados através de um conjunto de vias metabólicas no estágio final da sua fase exponencial de crescimento (JAY, 2005). As micotoxinas são produzidas por uma grande variedade de fungos, sendo os principais do gênero *Aspergillus sp.*, *Claviceps*

sp., *Penicillium sp* e *Fusarium sp.*, contaminando diversos produtos agrícolas como o amendoim, milho, feijão, arroz e trigo durante sua colheita, armazenamento ou transporte (OLIVEIRA, 1997). As micotoxinas podem causar doenças ou intoxicação alimentar em seres humanos e animais, quando ingeridos em alimentos contaminados (BOEIRA, 2012). As principais micotoxinas encontradas em alimentos são: aflatoxinas (B1, B2, G1, G2, M1 e M2), ácido fusárico, fumonisinas (B1 e B2), ocratoxinas (A, B e C), patulina, citrinina, zearalenona e tricotecenos (MAZIERO; BERSOLT, 2010).

As micotoxinas causam grandes impactos econômicos na agricultura brasileira, pela infecção de grãos e subprodutos durante seu armazenamento e colheita, tornando-os inviáveis para consumo (MAGAN, 2010). Estima-se que 25% dos alimentos em todo o mundo são afetados pelo crescimento de fungos durante algum estágio de produção, transporte ou armazenado, como, por exemplo: na pré e pós-colheita, durante o processamento, armazenamento e alimentação micotoxinas (KEMPKEN; ROHLFS, 2010).

As micotoxinas podem causar intoxicação alimentar, chamadas de micotoxicoses, a partir da ingestão de alimentos contaminados micotoxinas (KEMPKEN; ROHLFS, 2010). Os sintomas das micotoxicoses podem ser diversos, incluindo: danos no fígado (hepatotoxicidade), nos rins (nefrotoxicidade), no cérebro (neurotoxicidade), e até mesmo alterações no material genético (genotoxicidade), levando, muitas vezes, o

Gonçalves, B; Santana, L & Pelegrini, P

paciente a óbito (JAY, 2005). Em animais, as micotoxinas podem ser ingeridas, inaladas ou absorvidas através da pele (FUJII *et al.*, 2004). Elas podem desencadear a diminuição da atividade motora, perda de capacidade reprodutiva e doenças psíquicas, principalmente em bovinos, ovinos, suínos e aves (FUJII *et al.*, 2004).

Após o surto de 1960, estudos sobre a ação de micotoxinas em plantas e animais ampliaram-se, levando à necessidade de se estabelecer normas de controle para as quantidades presentes em alimentos, tendo em vista seu potencial patogênico (Sakata, 2011). No Brasil, somente em 22 de fevereiro de 2011, foi divulgada a primeira Resolução (RDC 07/2011), publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que determinou a quantidade máxima de micotoxinas presentes nos alimentos para a sua comercialização (ANVISA, 2011). Países da União Europeia (UE) também apresentam regulamentações para controle das micotoxinas (No 178/2010, da comissão de 2 de março de 2010), delimitando os seus níveis para amendoins e outras sementes oleaginosas, tais como nozes, sementes de damasco, alcaçuz e óleo vegetal (VALENTE *et al.*, 2003).

Portanto, o objetivo deste trabalho é descrever uma visão geral sobre as micotoxinas identificadas como causadoras de doenças em humanos e animais, seus sintomas, mecanismo de ação e formas de detecção para controle em grãos e alimentos processados.

Metodologia

Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves nos bancos de dados da National Center for Biotechnology Information (NCBI): Aflatoxinas, micotoxicoses, micotoxinas, metabolismo secundário de fungos, detecção de microtoxinas. Também foram utilizadas as seguintes palavras-chaves nas plataformas da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Associação Brasileira da Batata (ABBA), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): Aflatoxinas, micotoxicoses, micotoxinas, metabolismo secundário de fungos, detecção de microtoxinas.

Resultados e Discussão

Aflatoxinas

O nome aflatoxina tem origem na combinação das palavras *Aspergillus* + flavus + toxina. Elas são derivadas de cumarínicos policíclicos insaturados e altamente instáveis. Pertencem ao grupo de micotoxinas que se destacam pelo seu alto poder patogênico, e são produzidas por diversas espécies de fungos do gênero *Aspergillus sp.* (SANTOS *et al.*, 2014).

A aflatoxina é a toxina com maior distribuição no mundo, os fungos responsáveis por sua produção têm preferência por ambientes quentes e úmidos, estão difundidas pela África, Ásia tropical, Austrália e América Latina (MALLMANN *et al.*, 2014). Segundo o

Gonçalves, B; Santana, L & Pelegrini, P

Laboratório de Análises Micotoxicológicas (LAMIC) e Instituto de Soluções Analíticas, Microbiológicas e Tecnológicas (SAMITEC), em âmbito mundial as aflatoxinas estão presentes em 41% das amostras de milho (47%), ração (42%), amostras de farelo de soja 20% e amostras de silagem e sorgo, com positividade de 16 e 15% respectivamente (MALLMANN *et al.*, 2014).

São conhecidos, atualmente, 17 compostos similares designados pelo termo aflatoxina, porém, os principais tipos de interesse médico-sanitário são identificados como B1, B2, G1 e G2, os quais se desenvolvem naturalmente em produtos alimentícios, como amendoim, milho, feijão, arroz e trigo (JAY, 2005). As aflatoxinas B e G apresentam essa denominação por ser a abreviação das palavras blue (azul) e green (verde), uma vez que apresentam as respectivas colorações quando observadas sob luz ultravioleta, em estudo de fluorescência (SANTOS, 2014). As aflatoxinas M1 e M2 são derivadas das toxinas B1 e B2, as quais sofrem modificações estruturais durante o processo de digestão ocorrido no trato gastrointestinal de ruminantes, podendo ser detectadas no leite, urina fezes, músculos e tecidos comestíveis do animal (IMAMURA *et al.*, 2015).

A aflatoxina B1 (AFB1) é considerada um potente carcinógeno pertencente ao grupo 1, segundo classificação da International Agency for Research on Cancer – IARC (IMAMURA *et al.*, 2015). A cor característica de sua fluorescência é azul e sua fórmula é

C₁₇H₁₂O₆, seu peso molecular é de 312,3 g/mol, sua nomenclatura segundo a química orgânica é 2,3,6α,9α-tetraidro-4-metoxiciclopental[c] furo[3',2':-4,5] furo[2,3h] [1] benzopirano1,11-dion (SANTOS, 2014). Sua propriedade química encontra-se em estado cristalino, já seu ponto de fusão encontra-se entre 168-269 °C.

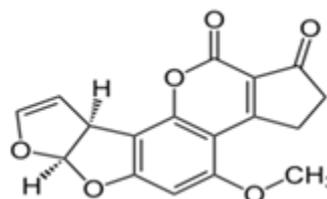


Figura 1: Estrutura química da aflatoxina AFB1: trata-se de um derivado, cumarínicos policíclicos insaturados e altamente instável (Disponível em: <http://pt.engormix.com/MA-micotoxinas/artigos/aflatoxina-leite-risco-saude-t1332/p0.htm>. Acessada em: 23 jan, 2015).

A aflatoxina B2 (AFB2) é uma alteração da estrutura molecular de AFB1 que sofre uma oxidação e torna-se um novo composto (TAVEIRA; MÍDIO, 2001).

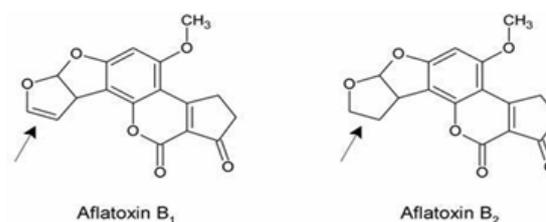


Figura 2: Estrutura química da aflatoxina B1 e sua alteração para aflatoxina B2. A AFB1 é um derivado cumarínico policíclico insaturado e altamente instável que, após sofrer um processo oxidação, transforma-se no composto AFB2 (Disponível em: <http://olw.mit.edu/overview.olw?1>. Acessado 02 fev, 2015).

Gonçalves, B; Santana, L & Pelegrini, P

As aflatoxinas M1 (AFM1) e M2 (AFM2) são metabolitos produzidos no rúmem de animais, após o consumo das aflatoxinas AF e AFB2. A absorção gastrointestinal é a primeira etapa de entrada da AFM1 na corrente sanguínea. Essa toxina é transportada pelo sangue, podendo se ligar a células ou proteínas plasmáticas, ficando presentes no leite, ovos, urina, fezes, músculos e tecidos comestíveis de animais (CREPPY, 2002).

Em patos e ratos, a toxicidade aguda e a curto prazo de aflatoxina M1 foi semelhante ou ligeiramente menor do que a de AFB1. A AFM1 também pode causar mutação do gene, anomalias cromossômicas e transformação de células *in vitro*, sejam células de mamíferos, insetos eucariotos inferiores ou bactérias. No entanto, a AFM1 é menos mutagênica e genotóxica do que a AFB1. Embora a AFM1 seja menos tóxica do que a AFB1, ela foi classificada como um possível carcinógeno humano, agente do Grupo 2B pela World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC, 1993).

Devido ao seu elevado potencial hepatocarcinogênico, o nível de AFM1 permitida em leite e produtos lácteos é estritamente regulada nos países desenvolvidos: o limite regulamentar para AFM1 em leite e produtos lácteos é de 50 ppt nos países europeus e 500 ppt nos Estados Unidos (BELLIO *et al.*, 2016).

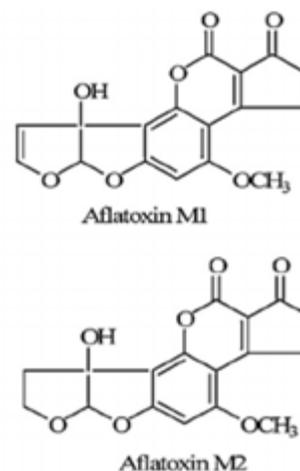
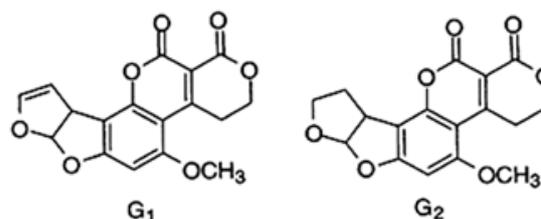


Figura 3: Estrutura molecular das aflatoxinas AFM1 e AFM2. Estrutura cíclica, insaturada, constituída de um anel aromático (HUSSAINI;TIMOTHY *et al.*, 2007) (Disponível em:

https://www.researchgate.net/figure/262878341_fig2_Fig-2-Chemical-structure-of-aflatoxin-B1-B2-M1-and-M2. Acessado em: 04 mar, 2016).

A aflatoxina G1 (AFG1) é a segunda mais tóxica dentre as aflatoxinas após a AFB1, estando estreitamente ligada a casos de câncer de pulmão e esôfago (HUSSAINI; TIMOTHY *et al.*, 2007). A série G das aflatoxinas diferenciam-se quimicamente da série B pela presença de um anel 3- lactona, no lugar do anel ciclopentenona. Uma dupla ligação 8, 9 é encontrada na forma de um éter vinil no anel terminal furano nas aflatoxinas B1 e G1, mas não em B2 e G2 (JAIMEZ *et al.*, 2000), ilustrada na figura 04.



Gonçalves, B; Santana, L & Pelegrini, P

Figura 4: Estruturas químicas das aflatoxinas G1, G2. (Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/environmental-health-risk-hazardous-factors-to-living-species/risks-of-environmental-genotoxicants>. Acessado em 07 mar, 2016).

Segundo MAIA (2007), os frangos e poedeiras sofrem redução do crescimento e da eficiência dos antibióticos, fígados e rins desses animais são descolorados, pigmentados e um pouco aumentados. Apresentam fibrose, acumulação de gordura, hemorragia, anorexia, fraqueza das pernas e das asas, diminuição da produção de ovos, gema pálida, ovos menores, casca frágil, pontos pretos, desenvolvimento menor dos embriões e redução do ganho de peso.

Nos suínos, pode ocorrer necrose centrilobular, fibrose, proliferação dos dutos biliares, problemas nos rins, hemorragias, ataxia, menor peso das crias e menor taxa de sobrevivência, perda de peso, e até mesmo morte. Já nos bovinos, os sintomas mais comuns são necrose centrilobular, fibrose, infecção no miocárdio, síndrome nervosa, infertilidade, diminuição da gordura do leite, redução do consumo de ração e ataxia (LAZZARI, 1997).

Dentre os principais efeitos biológicos causados pela ingestão das aflatoxinas estão: hepatomas, cirrose hepática, hemorragias do trato gastrointestinal, proliferação do epitélio do ductos biliares, inapetência, prostração e morte. Além destes, as aflatoxinas apresentam efeitos teratogênicos e mutagênicos (MALLOZZI; CÔRREA, 1998).

Ocratoxina

A ocratoxina A (OTA) é uma micotoxina produzida por fungos dos gêneros: *Penicillium sp.* e *Aspergillus sp.*, e foi descrita pela primeira vez em 1965 como composto secundário do *Aspergillus ochraceu* (MERWE, 1965). O metabólito caracteriza-se como sendo cristalino e incolor, apresentando a seguinte nomenclatura química: (R)-N-[(5-cloro-3,4-dihidro-8-hidroxi-3-metil-1-oxo-1H-2-benzopiran-7-il) carbonil] – L-fenilalanina. A estrutura química da ocratoxina está representada na figura 05.

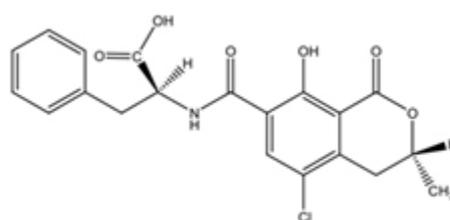


Figura 5: Estrutura química da Ocratoxina A. Trata-se de uma dihidro-isocumarina unida pelo carbono 7 a um grupo L-fenilalanina por uma ligação peptídica (Disponível em: <https://www.sites.google.com/site/ocratoxinaa/estrutura>. Acessada em 23 mai, 2016).

O trato gastrointestinal é a principal via de contaminação com OTA, sendo a micotoxina absorvida lentamente ao longo do percurso. Na maioria das espécies, há uma primeira e rápida absorção no estômago, devido às suas características ácidas, seguindo-se uma absorção lenta, a nível intestinal (CERAIN; JIMÉNEZ *at et.*, 2000).

O efeito nefrotóxico é relatado na maioria dos mamíferos não-ruminantes (KHOURY; ATOUI, 2010), e apresenta efeitos na osmolaridade urinária, com aumento dos rins e

Gonçalves, B; Santana, L & Pelegrini, P

do volume de urina. As funções renais sofrem comprometimento devido ao aumento do órgão, e a necrose tubular renal com diminuição da atividade enzimática, favorecendo o aparecimento de tumores e adenomas renais (CALDAS *et al.*, 2002). O contato de gestantes com a toxina OTA pode causar malformação no sistema nervoso central da criança, como foi demonstrado em experimentos com ratos (KHOURY; ATOUL, 2010).

Zearalenona

Mais conhecida como ZEA, a Zearalenona é um sólido cristalino branco, descrita quimicamente como uma lactona. Ela pode ser produzida por várias espécies de *Fusarium*, sendo as espécies *Fusarium graminearum* e *Fusarium culmorum* suas principais produtoras (ZINEDINE, 2007).

A ZEA apresenta uma fluorescência azul-esverdeada quando excitada com luz ultravioleta (OMS, 1983). Sua molécula é constituída por uma lactona ácida resorcílica. Apesar de ser uma lactona com um grande anel, compreendendo 13 carbonos, a ZEA é estável ao rompimento hidrolítico (URRY *et al.*, 1966). Ilustrado na figura 06.

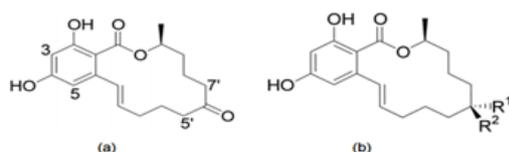


Figura 6: Molécula da microtoxina Zearalenona. (a) ZEA sem ligações; (b) sua zona de ligação quando presente em um organismo (DILKIN;MALLMANN,2004).

Pouca informação conclusiva está disponível sobre os efeitos da ZEA em seres humanos (GROMADZKA *et al.*, 2009). No entanto, a preocupação com a ingestão deste composto tem sido mais presente após a vinculação deste com o nascimento de bebês prematuros em grandes proporções em Porto Rico. Os bebês prematuros apresentavam, telarca prematura, pubarca precoce, aumento da mama na pré-puberdade em meninos e pseudopuberdade nas meninas (GROMADZKA *et al.*, 2009). A ZEA também apresenta efeitos estrogênicos, por estímulo aos receptores citoplasmáticos, incrementando a síntese proteica no aparelho reprodutor (DILKIN; MALLMANN, 2004). Consequentemente, a secreção das células endometriais, síntese das proteínas uterinas e o peso do trato reprodutivo aumentam. Estas alterações podem levar à pseudogestação pela manutenção de corpo lúteo. Além disso, pode levar a quadros caracterizados por vulvovaginite, leitões fracos e natimortos e, muitas vezes, a um quadro de splayleg (pernas extremamente abertas). (DILKIN e MALLMANN, 2004).

Segundo o Laboratório de Análises Micotoxicológicas (LAMIC) e Instituto de Soluções Analíticas, Microbiológicas e Tecnológicas (SAMITEC), a Zearalenona em âmbito mundial tem o quantitativo em produtos agrícolas de: Farelo de arroz (71%), farelo de trigo (63%), silagem (59%), milho e trigo tiveram 57, 50 e 43%, sorgo, com positividade de 34% (MALLMANN *et al.*, 2014).

Fumonisin

As fumonisin B1 (FB1) e B2 (FB2) são produzidas por fungos das espécies *F. verticillioides* e *F. proliferatum*, normalmente encontrados no milho (TURNER *et al.*, 1999). As fumonisin B1 (FB1) e B2 (FB2) foram primeiramente isoladas de culturas de *F. moniliforme* 826 tipos de microtoxinas foram encontrados (GARDA *et al.*, 2004).

Ao contrário da maioria das micotoxinas, as fumonisin não são fluorescentes quando incididas por luz ultravioleta (HENRY; WYATT, 1993). Atualmente, 16 estruturas moleculares são designadas pelo termo fumonisin (DUAN *et al.*, 2016).

A fumonisin B1 é nomeada quimicamente como: 1,2,3-Propanetricarboxylic acid, 1,1'-[1-(12-amino-4,9,11-trihydroxy-2-methyltridecyl)-2-(1-methylpentyl)-1,2-ethanediyl], já a FB2 não possui o grupo hidroxilo em C10. Seu peso molar é 721 gramas e constitui num pó branco com o ponto de fusão desconhecido. (BEZUIDENHOUT *et al.*, 1988). As estruturas das moléculas FB1 e FB2 encontram-se ilustradas na figura 07 (a) e (b) respectivamente.

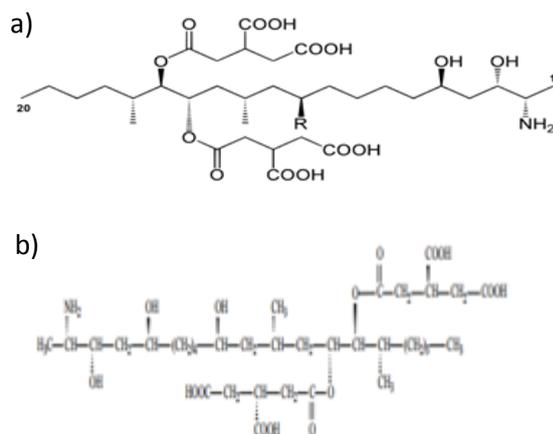


Figura 7: Estrutura molécula acíclica e saturada da fumonisin B1 (a) (SAVARD & BLACKEELL, 1994) e estrutura molécula acíclica e saturada da fumonisin B2 (b) (BEZUIDENHOUT *et al.*, 1988).

As fumonisin causam diversos sintomas em humanos e animais contaminados. Dentre eles, destacam-se diarreia, perda de ar, inanição, perda de tônus muscular, anorexia, encefalopatia e necroses hepáticas podendo alavancar algumas doenças (SANCHO, 2013). A mais comum delas é o Edema Pulmonar, que se inicia com alterações na hemoglobina. Essas perdem sua capacidade de captura de oxigênio, causando hipertrofia cardíaca (SANCHO, 2013).

A FB1 é uma toxina pouco absorvida quando administrada oralmente (menos de 6%). Dessa forma, é rapidamente eliminada por excreção biliar. A FB2 é absorvida no trato gastro intestinal dos animais e sendo excretada pela urina. As intoxicações por fumonisin leva a morte em 25% dos casos, porém, 75% dos casos são tratáveis (DUAN *et al.*, 2015).

Tricotecenos

O termo tricoteceno é derivado de tricotecina, sendo esse o primeiro composto identificado, se observou haverem outros compostos com as mesmas características e assim todos foram identificados como tricotecenos (PERREIRA; SANTOS, 2011). Os Tricotecenos, como todas as micotoxinas, são compostos secundários de fungos do gênero *Fusarium sp.* Dentre os tipos de tricotecenos estão: as Toxinas T-2, Desoxyvolenol e Diaretoxyscirprno, sendo que

há mais de 81 compostos menos conhecidos já descritos na literatura (PERREIRA; SANTOS, 2011). Geralmente, os Tricotecenos são encontrados em cevada, trigo, milho e centeio (PIACENTINI *et al.*, 20016).

Todos os tricotecenos caracterizam-se por possuírem um esqueleto tetracíclico 12,13-epoxitricoteno (FRERI *et al.*, 2007).

Os principais sintomas após ingerir compostos tricotecenos são: perda de peso, diminuição de crescimento, perda de apetite e diminuição de células sanguíneas (PEREIRA E SANTOS, 2011). Os tricotecenos são potentes inibidores da biossíntese de proteínas em animais (BADIALE, 1992). A presença dos tricotecenos T-2 em suínos é caracterizada por múltiplos processos hemorrágicos na serosa do fígado, estômago e do esôfago (na necropsia) (BADIALE, 1992).

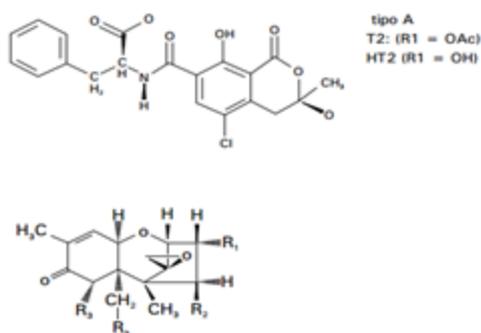


Figura 8: Estrutura das diferentes estruturas moleculares da microtoxina tricotecenos (FRERI *et al.* 2007).

As hemorragias causadas podem ser encontradas no intestino e na cavidade abdominal, como uma pasta de cor creme sobre o revestimento do esôfago, tendo um efeito radiomimético, o que o torna um imunossupressor forte com impacto importante na reprodução de suínos (HENRY, 2000).

A Agência Internacional de Pesquisas Sobre o Câncer, avaliou a toxina T-2 e concluiu que não há evidência sobre sua carcinogenicidade para os seres humanos (IARC, 2002). No geral, a avaliação da IARC com todas as toxinas derivadas de *Fusarium sporotrichioides* mostrou que as toxinas T-2 não podem ser classificadas como carcinógenas para os seres humanos (IARC, 2002).

Patulina

É uma micotoxina produzida pelos fungos do gênero: *Penicillium sp.*, *Aspergillus sp.* e *Byssoschlamys sp.*, que podem crescer em vários alimentos, sendo o fungo mais importante o *Penicillium expansum* (CASTRO *et al.*, 2014).

No Brasil, a maior incidência de Patulina é encontrada em suco de maçã (42,3%) e em alimentos infantis à base de maçãs (33,9%). Já em alimentos sólidos, há um índice muito pequeno de patulina (5,2%) (CASTRO *et al.*, 2014).

A micotoxina patulina é uma lactona {4-hidroxi-4h-furo[3,2-c] piran-2-(6h)-ona}, com massa molar de 150,12. Forma cristais incolores e seu ponto de fusão acontece a 111 °C (ZHANG *et al.*, 1998). A patulina é solúvel em água, etanol, acetona, acetato de etila, éter e clorofórmio, mas é insolúvel em benzeno e éter de petróleo; sua estrutura molecular está descrita na figura 09 (CASTRO *et al.*, 2014).

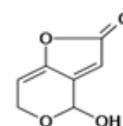


Figura 9: Conformação molecular orgânica da micotoxina patulina (Codex Committee on Food Additives and Contaminants, 1998).

A Patulina tem efeito teratogênico e carcinogênico em animais, além de causar lesões nos pulmões nos tecidos hepáticos e renais. Em vegetais, é um agente de clivagem da celulose e ligações peptídicas, principalmente em maçãs (PERREIRA; SANTOS, 2011). Sua atividade carcinogênica é atribuída à insaturação α , β , junto com uma dupla ligação conjugada externa, unida na posição 4 do anel lactona (PERREIRA; SANTOS, 2011). Wichmann e colaboradores, investigando a influência da patulina na secreção de citoquina de células sanguíneas periferal mononucleares (Wichmann *et al.*, 2002), e em células T de humanos (WICHMANN *et al.*, 2003) concluíram que a micotoxina pode aumentar o risco de desenvolvimento de alergias.

Os principais métodos de detecção das micotoxinas são: micromatográficos e métodos imunoquímicos (DUAN *et al.*, 2015). Várias técnicas imunoquímicas, incluindo ELISA, ensaios de coluna de afinidade estão sendo utilizados podendo também ser identificados por cromatografia de camada delgada (CCD) Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (SHUNDO, 2004).

Conclusão

Micotoxinas são metabólitos secundários de fungos, produzidos por fungos pertencentes aos gêneros *Aspergillus sp*, *Penicillium sp* e *Fusarium sp*. As principais micotoxinas são aflatoxina B1, B2, G1, G2, M1 e M2 - sendo as

duas últimas provenientes de B1 e B2 - Ocratoxina A, Zearalenona, Fumatoxina B1 e B2, Tricotecenos (Toxinas T-2, Desoxyvolenol e Diaretoxyscirprno) e a Patulina. Suas estruturas químicas são basicamente de formato cíclico com exceção da Fumonisinase a. Elas apresentam alto ponto de fusão, não sendo eficaz o aquecimento como forma de erradicação.

As micotoxinas afetam diretamente os seres humanos, com exceção da zearalenona, e seus efeitos patogênicos têm se apresentado exclusivamente em suínos na forma de impotência reprodutora. Já as Aflatoxinas, Desoxyvolenol e Patulina são altamente carcinogênicas.

A absorção da maior parte das micotoxinas, em animais, começa no trato gastrointestinal, afetando significativamente os tecidos renais. Uma grande incidência de câncer hepático evidencia uma maior absorção desses compostos pelo fígado. As micotoxinas originadas dos fungos *Penicillium sp* e *Fusarium sp* têm uma correlação com algumas doenças de vegetais, como a podridão de maçãs, causada pela micotoxina Patulina.

As formas mais utilizadas de análise e detecção das micotoxinas são as cromatografias líquida, gasosa e de alta eficiência. Porém, alguns testes mais simples têm sido utilizados, tais como fitas de testes simples por imunocromatografia, auxiliando na inspeção de subprodutos da agricultura que podem ser contaminados durante o armazenamento ou coleta.

É de fundamental importância o aumento da vigilância em relação à

Gonçalves, B; Santana, L & Pelegrini, P

contaminação dos subprodutos da agricultura e da indústria de laticínios, já tendo como avanço a criação da Resolução (RDC 07/2011), publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que determinou a quantidade máxima de micotoxinas presentes nos alimentos para a sua comercialização, tornando-se um importante parâmetro de inspeção. Tendo em vista que boa parte dos subsídios são destinados à alimentação humana e que a incidência de casos de câncer cresce continuamente, é de extrema importância o cuidado com a alimentação e, principalmente, a avaliação constante e minuciosa quanto à presença de micotoxinas.

Referências bibliográficas

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Regulamento técnico mercosul sobre limites máximos de aflatoxinas admissíveis no leite, amendoim e milho (revogação da res. gmcn°56/94).

BADIALE, Furlong. Tricotecenos em trigo: Um estudo de metodologia analítica, incidência, contaminação simultânea por outras micotoxinas e de alguns fatores que influem na produção no campo. Campinas, 1992.

BELLO, Albert; BIACHI, Daniela; GRAMAGLIA, Monica et al. Article Aflatoxin M1 in Cow's Milk: Method Validation for Milk Sampled in Northern Italy. Fevereiro, 2016.

BOEIRA, Silvana Peterini. Caracterização de efeitos tóxicos decorrente da exposição aguda à micotoxina zearalenona em camundongos. Rio Grande do Sul. 2012. 101 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Universidade Federal do Pampa, Rio Grande do Sul, 2012.

BOSCO, F., MOLLER, C. Mycotoxins in Food, In: Food Industrial Processes-Methods and Equipment, Edited by Benjamin Valdez, Revista: InTech, DOI: 10.5772/2491, 169-20, 2012. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/food-industrial-processes-methods-and-equipment> . Acessado em Junh, 2016.

CELLI, Marcos; COELHO, Alexandre; WOSIOCKI, Gilvan. Patulin: incidence and control in apple products. Londrina, 2009.

CERAIN L., JIMÉNEZ A., EZPELETA, O., BELLO, J., Efectos Tóxicos de la Ochratoxin A, 2000, disponível em www.unav.es/bromatologia/toxicologia/documentos, Acesso em Junho 2005.

CREPPY, Edmond. Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. Toxicology Letters, Amsterdam, n. 1/2, p. 1-10, 2002.

DILKIN, P; MALLMANN C.A. Sinais clínicos e lesões causadas por micotoxinas. 1 Anais do XI Encontro Nacional de Micotoxinas. Piracicaba – SP, Universidade de São Paul, 2004.

DINIZ, S.P.S.S. Micotoxinas. Livraria e Editora Rural. 181p. 2002. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/mercosul/alimentos/25_02.pdf. Acesso em 25 de agosto de 2008. Acessado em: 25 dez. 2008.

DUAN, C; QIN, Z; YANG, Z et al. Identification of Pathogenic Fusarium spp. Causing Maize Ear Rot and Potential Mycotoxin Production in China. Revista Acadêmic, 21 Junho 2016.

FAN, S; LI, Q; ZHANG, X et al. Simultaneous determination of aflatoxin B1, B2, G1, and G2 in corn powder, edible oil, peanut butter, and soy sauce by liquid chromatography with tandem mass spectrometry utilizing turbulent flow chromatography. J. Sep. Sci. 2015.

FREIRE, Francisco; VIEIRA, Icaro; GUEDES, Maria et al. Micotoxinas: Importância na Alimentação e na Saúde Humana e Animal. Embrapa Agroindústria Tropical Fortaleza. Ceará, 2007.

FUJII, Simone; GARCIA, Loudes; HIROOKA, Elisa. Metodologia analítica imunológica com ênfase na detecção de micotoxinas – ficotoxinas no sistema agroalimentar. Alim. Nutr., Araraquara, v. 15, n. 3, p. 273-284, 2004.

GROMADZKA, K; WAŚKIEWICZ, A; GOLIŃSKI, P; ŚWIETLIK J. Occurrence of estrogenic mycotoxin - Zearalenone in aqueous environmental samples with various NOM content. Res. Water. 43:1051-1059, 2009.

HENRY, M.H.; WYATT, R.D.; FLETCHER, O.J. The toxicity of purified fumonisin B1 in broiler chicks. Poultry Science. p.1378-1384, 2000.

HUSSAINI, A.M.; TIMOTHY, A.G.; OLUFUNMILAYO, et al. Fungi and some mycotoxins contaminating rice (Oriza sativa) in Niger State, Nigeria. African Journal of Biotechnology, 2007. v.6, n.2, p.99-108. (Disponível em: <http://www.academicjournals.org/AJB/Archive.htm>. Acessado em: 06 mar, 2016).

IARCP, World Health Organization International Agency for Research on Cancer. França, 2002. v.82.

IMAMURA, Kelly Braga; TONI, Jufner; GIANNONI, Juliana. Ocorrência de aflatoxinas no amendoim (Arachis hypogaea L) beneficiado no estado de São Paulo. São Paulo, 2015.

JAY, James. M. Micotoxinas. In. Microbiologia de alimentos. 6º Ed, Porto Alegre: Artmed, 2005. p.711.

KELLER, N. P.; TURNER, G.; BENNETT, J. W. Fungal secondary metabolism — from biochemistry to genomics. Revista. Nature Reviews Microbiology, v. 1, n. 3, p. 937-947, 2005. Disponível em: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v3/n12/full/nrmicro1286.html>. Acessado em: 22 jan. 2016.

KEMPEN, F.; ROHLFS, M. Fungal secondary metabolite biosynthesis – a chemical defence strategy against antagonistic animals. Revista. Fungal Ecology, v. 3, n. 3, p. 107-114, 2010. Disponível em: <http://www.journals.elsevier.com/fungal-ecology>. Acessado em: 22 jan. 2016.

Gonçalves, B; Santana, L & Pelegrini, P

KHOURY, André; ATOUI, Ali. Ochratoxin A: General Overview and Actual Molecular Status, *Toxins*, v. 2, n. 4, p. 461-493, 2010.

LAZZARI, F.A. Umidade, fungos e micotoxinas na qualidade de sementes, grãos e rações. Curitiba, p. 134, 1997.

LIU .Yan; WU. Felícia. Global burden of aflatoxin-induced hepato-cellular carcinoma. *Environ Health Perspect*. Julho, 2010.

MADGAN, Michael.T; MARTINKO, Jhon.M; DULAP, Paul.V al.et. *Microbiologia de Brock*. Editora Artemed, 12ª edição, 2010.

MAGAN, N. Post-Harvest Fungal Ecology: Impact of Fungal Growth and Mycotoxin Accumulation in Stored Grain. *European Journal of Plant Pathology*, 2003, v. 109, p. 723-730.

MAIA, Patrícia; SIQUEIRA, Maria Elisa. Aflatoxinas em Rações Destinadas a Cães, Gatos e Pássaros – Uma Revisão. *Uruguiana*, 2007.

MALLMANN, Carlos Augusto; DILKIN, Paulo; MALLMANN, Adriano. Panorama das Micotoxinas. VI Congresso Latino-Americano de Nutrição Animal. São Paulo, 2014.

MALLOZZI, M.; CORREA, B. Fungos toxigênicos e micotoxinas. *Boletim do Instituto Técnico de Biologia*, São Paulo, v.3, p.5-26, 1998

MAZIERO, Maíke Taís.; BERSOT, Luciano . Micotoxinas em alimentos Produzidos no Brasil. *Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais*, v.12, n.1, p. 89-99, 2010.

MERWE V.K.J., STEYNE P., FOURIE L., SCOTT D., THERON J., Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by *Aspergillus ochraceus*, Wilh. *Nature*, 205, 1112-1113, 1967. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC377792/pdf/applmicro00005-0108.pdf>

OLIVEIRA, C.A.S.; GERMANO, P.M.L. Aflatoxinas: Conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular. *Revista de Saúde Pública*, 31. São Paulo, 1997.

PEREIRA, C.K.; SANTOS, F.C. Micotoxinas e seu potencial carcinogênico. *Ensaio e Ciências: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, v. 15, N.4, p.147- 165, 2011.

PIACENTINI, Karem; SAVI, Geovana; SCUSSEL, Vilds. Ocorrência de Deoxinivalenol em Bebida Fermentada Artesanal Produzida com Cevada Cervejeira Comercializada no Brasil. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Brasil, 2016.

SAKATA, Renata; SABBAG, Papesky; MAIA, Janini. Ocorrência de Aflatoxinas em Produtos Alimentícios e o Desenvolvimento de Enfermidades. Goiânia, 2011.

SANCHO, G.C. Exposure assessment of Catalonian population to mycotoxins, 2013.

SANTOS, M. C.; SOUZA, R. B.; OLIVEIRA, S. E. M at, et. Micotoxinas e seu Potencial como Agentes de Guerra. *Rev. Virtual Quim.*, 2014, p.761-778. Disponível em: <http://rvq.sbq.org.br/index.php/rvq/issue/view/37> . Acessado em: 15 nov.2015.

SAVARD, M.E. & BLACKWELL, B.A. Spectral characteristics of secondary metabolites from *Fusarium* fungi. In: Miller, J.D. & Trenholm, H.L., eds, *Mycotoxins in Grain: Compounds Other than Aflatoxin*. *Revista Eagan Press*, p. 59–260, 1994.

SHUNDO, Luzia. Otimização da Determinação de Aflatoxina M1 em Leite por Coluna de Imunoafinidade, *Cromatografia em Camada Delgada e Sua Ocorrência*. São Paulo, 2004.

TESSARI, Eliana Neire ; CARDOSO, Ana Lúcia. Efeitos da Aflatoxina Sobre as Aves: Revisão de Literatura. *Revista científica eletrônica veterinária*. Janeiro, 2012.

TURNER, P. C.; NIKIEMA, P.; WILD, C. P. Fumonisin contamination of food: progress in development of biomarkers to better assess human health risks. *Mutation Research*, Amsterdam, v.443, p.81-93, 1999.

URRY, W. H.; WEHRMEISTER, H. L.; HODGE, E. B.; HIDY, P. H. The structure of zearalenone. *Tetrahedron letters*, v.27, p. 3109–3114, 1966.

Valente, H; Teixeira, V; Moreira, P. Prevalência de ocratoxina a em alimentos e consequentes problemas de segurança alimentar. *Sociedade Portuguesa de Ciências da Nutrição e Alimentação (SPCNA)*, v. 12, n. 02, 2003. Disponível em: <http://www.spcna.pt/publicacoes/?imc=7n&publicacao=21&edicao=60&fmo=pa>. Acessado em: 22 fev.2015.

WHO; FAO. Codex Committee on Food Additives and Contaminants. Position paper on patulin.; 1998.

WICHMANN, G. KRUMM, B. DROSSLER, K. HERBARTY, O. LEHMANN, I. The effect of gliotoxin and patulin on human T cell function. *Indoor Built Environ*, 2013.

WICHMANN, G; HERBARTH, O. LEHMANN, I. The mycotoxins citrinin, gliotoxin, and patulin affect interferon-gamma rather than interleukin-4 production in human blood cells. *Environ Toxicol*, 2002.

ZHANG, X.H, XIE, T.X.L. Contamination of fungi and mycotoxins in foods tuff sinhigh risk area of esophageal cancer. *Biomed Environ Sci* 1:140–146, 1998.

ZINEDINE, Abdellah; SORIANO, Juar; MOLTO, José et al. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: An oestrogenic mycotoxin. *Food and Chemical Toxicology*, 2007. v. 45, p. 1–18.