

AFLATOXINAS EM ALIMENTOS: POTENCIAL CARCINOGÊNICO HEPATICO

SANTOS, Ana Cláudia

GUEDES, Maria do Carmo Santosⁱ

RESUMO

As micotoxinas são metabólitos secundários produzidos por certos fungos. As aflatoxinas são micotoxinas produzidas por fungos do gênero *Aspergillus*, especialmente *A. flavus* e *A. parasiticus*. As aflatoxinas consumidas pelos seres humanos podem levar a diferentes formas de doenças como o câncer, cirrose e outras doenças do fígado, aborto espontâneo e interferência de imunossupressão com metabolismo de micronutrientes e crescimento atrofiado. As aflatoxinas aparecem em grãos e cereais como milho, trigo, arroz, soja, amendoim, castanhas, melões e especiarias, entre outros. A adoção de medidas adequadas para a colheita, armazenamento, transporte e manipulação reduziria o risco de expor os alimentos aos ataques de fungos micotoxigênicos. Muitos países estabeleceram os níveis máximos toleráveis (MTLs) para micotoxinas, no entanto, estes regulamentos não parecem conferir a segurança necessária para a população, se grande quantidade de alimentos com alta susceptibilidade às aflatoxinas, são consumidos pela população. A aflatoxina AFB1 tem sido implicada como um potente agente cancerígeno para o fígado, causando carcinoma hepatocelular em seres humanos e uma variedade de espécies animais. Aflatoxinas em alimentos são convertidas no metabólito aflatoxina-8,9-epóxido no fígado, responsável por muitos dos efeitos tóxicos no organismo. A exposição associada a ambas aflatoxinas e vírus da hepatite B (HBV) é comum nos países em desenvolvimento e aumenta o risco do câncer hepático.

Palavras-chave: Micotoxinas, Aflatoxinas, Câncer, Hepatite.

ABSTRACT

Mycotoxins are secondary metabolites produced by certain fungi. Aflatoxins are considered one of the main types of mycotoxins produced by fungi of the genus *Aspergillus*, especially *a. flavus* and *a. parasiticus*. Aflatoxins consumed by human beings can lead to different forms of diseases such as cancer, cirrhosis and other liver diseases, miscarriage and interference of immune suppression with micronutrient metabolism and stunted growth. Aflatoxins occur in grains and cereals such as maize, wheat, rice, soybeans, peanuts, nuts, melons and spices, among others. The adoption of appropriate measures for the collection, storage, transport and handling could help reduce the risk of exposing food to the attacks of micotoxigênicos fungi. Many countries have established maximum tolerable levels (MTLs) for the mycotoxins, however, these regulations do not appear to give the necessary security to the population, if large amounts of foods with high susceptibility

to aflatoxin are consumed by the population. Aflatoxin AFB1 have been implicated as a potent liver carcinogen, causing hepatocellular carcinoma in humans and a variety of animal species. Aflatoxins in food are converted to aflatoxin-8.9-epoxide metabolite in the liver that seems to be responsible for many of the toxic effects in the body. Coexposição to aflatoxin and hepatitis B virus (HBV) is common in developing countries, and increases the risk of liver cancer.

Keywords: Mycotoxins, Aflatoxins, Cancer, Hepatitis.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil é um dos grandes produtores mundiais de grãos, como milho, soja, castanha-do-brasil, amendoim, nozes, entre outros, sendo exportados na sua grande maioria. Para serem aceitos em outros países, os produtos exportados devem cumprir requisitos de qualidade e segurança, que não ofereçam riscos à saúde. No entanto, por causas diversas, o produto pode chegar às mãos do consumidor apresentando contaminação, sendo as micotoxinas (toxinas produzidas por fungos) as grandes causadoras de contaminação de oleaginosas, além de causarem danos à saúde animal e humana, causando problema econômico e de saúde pública. (OGA, 2014).

Os principais compostos de interesse médico-sanitário são identificados como B1, G1, B2 e G2; sendo que a aflatoxina B1 (AFB1), além de ser a mais frequentemente encontrada em cereais, é que apresenta maior poder toxigênico. As manifestações clínicas provenientes da intoxicação por estas substâncias dependem da quantidade de toxina presente, a duração da exposição idade e estado nutricional dos animais ou indivíduos atingidos. As aflatoxinas induzem a vários efeitos biológicos, tais como doenças hepáticas, alterações na taxa de crescimento, mudanças nos mecanismos imunogênicos, e efeitos carcinogênicos e mutagênicos em espécies animais diferentes (CARVALHO *et al.*, 2014).

2. MICOTOXINAS

Micotoxinas são substâncias químicas tóxicas, resultantes do metabolismo secundário de fungos, com potencial toxicidade à saúde humana e animal. Se desenvolvem com a junção de condições especiais (ambientais, sociais e econômicas). São difíceis de diagnosticar e podem afetar especificamente um órgão

ou sistema dependendo de propriedades físico-químicas e a espécie animal envolvida com consequente efeito agudo ou crônico (BAGGIO, 2005).

A sua forma de contaminação se dá através da ingestão de alimentos contaminados, sejam alimentos de origem vegetal (forma direta), ou produtos de origem animal (forma indireta), onde há a presença de micotoxinas ou de seus metabólitos. Além de diversos efeitos tóxicos agudos, estas toxinas podem acarretar problemas crônicos graves como imunossupressão e carcinogenicidade, sendo classificadas como teratogênicas, mutagênicas, carcinogênicas e alergênicas. Ainda que o fungo possa ser inativado ou retirado durante o processamento e não estar presente no produto manufaturado, as toxinas podem permanecer viáveis, pois não são facilmente degradáveis (GODOY, 2018).

As micotoxinas de maior frequência em alimentos e rações são identificadas como aflatoxinas (AFLA), fumonisinas (FUMO), ocratoxina A (OTA), desoxinivalenol (DON), zearalenona (ZON) e patulina (PAT). Deste grupo, as aflatoxinas são as que apresentam maior poder tóxico.

2.1 Aflatoxinas

As Aflatoxinas são produzidas principalmente por fungos *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus* e *A. nomius*. Somente quatro foram identificadas como contaminantes naturais de produtos agrícolas. São denominadas aflatoxina B1 (AFB1); B2 (AFB2); G1 (AFG1); G2, (AFG2). A AFB1 é a mais tóxica do grupo, seguida pela AFG1, AFB2 e AFG2 com toxicidade de 50%, 20% e 10% em relação à primeira, respectivamente. Foram descobertas em 1960 com a morte de milhares de perus que consumiram ração contaminada. (OGA, 2014; ZORZETE, 2010).

Quimicamente, são substâncias derivadas de difuranocumarinas, apresentando um núcleo cumaríneo ligado a um anel di-furanóide. O que as diferenciam é o tipo de anel di-furanóide que apresentam em sua estrutura química (Figura 1). A AFB₁, AFB₂, AFM₁ e AFM₂ contém um anel pentanona, e somente a AFG₁ e AFG₂ possuem o anel 6-lactona (CARVALHO *et al.*, 2014). Quando expostas à luz ultravioleta, as aflatoxinas apresentam fluorescências de cores diferentes, o que possibilita sua identificação, sendo B de blue, com fluorescência azul ou G, de green, com fluorescência verde (BAGGIO, 2006).

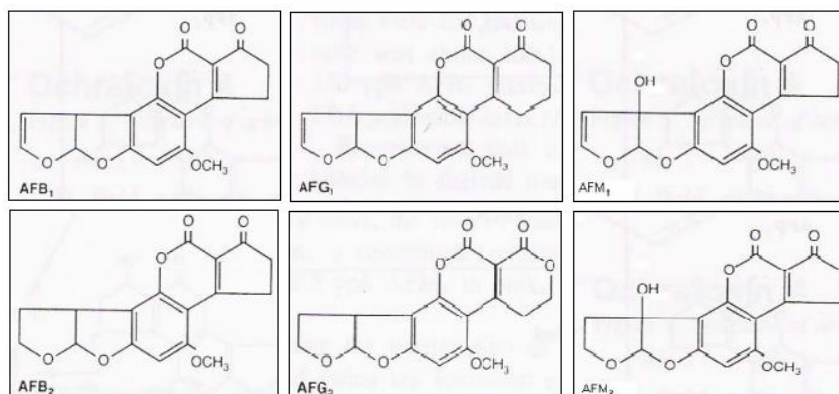


Figura 1. Estrutura química das principais aflatoxinas

Fonte: Adaptado de BAGGIO, 2006.

2.1.1 Fungos produtores de Aflatoxinas e ocorrência em alimentos

Os grãos estão sujeitos ao ataque fúngico no plantio, na colheita e principalmente no armazenamento, sob condições como temperatura e umidade do ar (acima de 80%) e do solo, bem como atividade água (A_{H_2O}) do substrato (ZORZETE, 2010; IAMANAKA *et al.*, 2010). As aflatoxinas B₁ e B₂ são produtos do fungo *Aspergillus flavus* que também produz o ácido ciclopiazônico (ACP). Esses tipos (B₁ e B₂) contaminam oleaginosas como milho, amendoim, centeio, sorgo, nozes, castanha-do-brasil, algodão, arroz, trigo, entre outros. As aflatoxinas M₁ e M₂, metabólitos hidroxilados das aflatoxinas B₁ e B₂, respectivamente, por sua vez, são encontrados em produtos como leite, ovos, carne, entre outros (indiretos, de origem animal). Em contrapartida o *A. parasiticus* é bem específico, produzindo aflatoxinas B e G, mas permanece mais em culturas de amendoim (PIEREZAN *et al.*, 2012).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), publicou a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N^o 7 de 18 de Fevereiro de 2011, que dispõe sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos, onde para a aflatoxinas M₁ para os alimentos leite fluído, leite em pó e queijos, o LMT ($\mu\text{g}/\text{kg}$) de 0,5, 5 e 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ respectivamente e para as aflatoxinas B₁, B₂, G₁, G₂ são diversos alimentos, sendo: cereais e produtos de cereais, exceto milho e derivados, incluindo cevada malteada, amendoim (diversas apresentações) e milho (diversas apresentações) (principais alvos de contaminação) os limites máximos tolerados 5, 20 e 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ respectivamente (ANVISA, 2019).

2.1.2 Metabolização e Biotransformação

O processo da biotransformação ocorre quando o organismo transforma substâncias estranhas (xenobióticos), em novos compostos químicos, com o fim de que os metabólitos produzidos sejam eliminados pelo sistema biológico.

Os alimentos contaminados com aflatoxinas são ingeridos e estas são absorvidas no trato gastrointestinal. Após sua absorção, são biotransformadas no fígado pelas enzimas microssomais da família do sistema P-450. A AFB₁ quando metabolizada é ativada na forma de AFB₁-epóxido através da epoxidação da dupla ligação do éter vinílico e, a partir de então, apresenta seu poder tóxico.

As aflatoxinas são excretadas em fluidos biológicos (leite, urina e sangue), sendo detectados através da mensuração de seus biomarcadores de exposição. No caso dos humanos, esses biomarcadores são os resíduos de AFM₁ no leite e vísceras, AFB₁ em vísceras [principalmente fígado e os adutos de proteínas séricas (albumina) DNA e RNA (NEEFF, 2016).

Os metabólitos gerados possuem natureza eletrofílica (buscam elétrons) e são capazes de reagir com nucleotídeos (precursores do DNA e RNA) e proteínas, e o resultado desta ligação é a produção de adutos, que caracterizam a primeira lesão bioquímica. Quando o AFB₁-epóxido se liga com o ácido desoxirribonucléico (DNA) hepático ocorre modificação na sua estrutura o que implica em alteração na sua atividade biológica. Os adutos se formam através da ligação do AFB₁-epóxido com uma base nitrogenada do DNA, a guanina, ocorrendo na posição N7, ao nível do códon 249, do gene supressor de tumores p53 (AFB-N7-guanina) (PIEREZAN, 2013; CARÃO, 2016).

Também na biotransformação primária da AFB₁, ocorre a hidroxilação, com formação das aflatoxinas M₁, Q₁ e B_{2a}, e a O-demetilação, para formar aflatoxina P₁, compostos que apresentam o grupo hidroxila em sua estrutura, permitindo a conjugação com ácido glicurônico ou sulfatos. A formação de adutos de RNA e de proteínas resultam da hidrólise da AFB₁-epóxido, produzindo 8,9-dihidro-8,9-dihidroxi-B₁ (ou B₁-diol), que se liga com amino-grupos primários de proteínas, originando bases de Schiff (HAROHALLY *et al.*, 2017).

2.1.3 Inativação das aflatoxinas

É possível intervir nos efeitos tóxicos das aflatoxina, a saber, através da prevenção e/ou diminuição da contaminação do alimento, na detoxificação do alimento e no impedimento da absorção das substâncias tóxicas produzidas pelos fungos, não gerando compostos tóxicos, mantendo a qualidade do alimento e deve ser economicamente viável (CARVALHO *et al.*, 2014).

Agentes oxidantes, como água oxigenada e hipoclorito de sódio, reduzem o teor de aflatoxinas no alimento, mas a utilização de tais soluções é impraticável, uma vez que ocorre, além da destruição de nutrientes, “flavor”, cor, textura e propriedades funcionais do alimento, a formação de resíduos tóxicos.

Os meios utilizados para inativação das aflatoxinas são inativação física: tratamento térmico e Irradiação; e inativação química: amonização, ozonização, uso de substâncias naturais como curcuma, entre outros (CARVALHO *et al.*, 2014).

3. AFLATOXINAS E PATOLOGIAS

Aflatoxicose é definida como uma patologia relacionada ao consumo de aflatoxinas em alimentos ou em rações. Uma aflatoxicose aguda leva à morte do indivíduo (sem muitos relatos em humanos) pela ingestão de alimentos contaminados com concentrações elevadas de aflatoxinas e os efeitos ocorrem por absorção oral (principalmente) , por inalação ou absorção pela pele apresentando vômitos, dor abdominal, edema pulmonar ou cerebral, necrose e esteatose, além de anorexia, depressão, icterícia, diarreia e fotossensibilidade (CAST, 2003; MARIN *et al.*, 2013). E uma aflatoxicose crônica resulta em câncer, lesão renal imunossupressão e outras doenças tardias, dependendo da idade, dose, estado nutricional e tempo de exposição (AFSAH-HEJR *et al.*, 2013; GODOY, 2018).

A aflatoxina B₁ desencadeia efeitos bioquímicos importantes, sendo a inibição da síntese protéica o principal deles. Isso ocorre devido à inibição do RNA-polimerase no núcleo do hepatócito pela toxina, com redução na síntese de RNA-mensageiro, e conseqüentemente, diminuição na produção de proteínas, visto que a maioria das proteínas plasmáticas (albuminas e globulinas) são sintetizadas nos hepatócitos (CARÃO, 2016).

3.1 Aflatoxinas (Afs) e Câncer

Além de induzir o câncer no fígado, as AFs podem ocasionar outros efeitos como cirrose hepática, diminuição da resistência imunológica propiciando surtos de hepatites virais tipo B, estando também associada à Síndrome de Reye, febre, convulsões, vômito, coma, entre outras (BAGGIO, 2006).

A aflatoxina B1 (AFB1) está intimamente associada ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular humano, sendo a toxina fúngica com maior potencial tóxico e carcinogênico, classificada em 1993 pela International Agency for Research on Cancer (IARC) como carcinogênica para humanos, ou seja, genotóxico da classe I (IARC, 1993).

3.2 Hepatite B

O risco de câncer de fígado em indivíduos expostos à aflatoxina e a infecção pelo vírus da hepatite crônica B é até 30 vezes maior do que o risco em indivíduos expostos a aflatoxina isoladamente. Esses dois fatores de risco de câncer hepático, aflatoxina e vírus da hepatite B, são predominantes nos países pobres em todo o mundo, geralmente afetando as populações rurais mais fortemente. Aflatoxina também parece ter um efeito sinérgico sobre câncer de fígado induzido pelo vírus da hepatite C, embora a relação quantitativa não seja bem estabelecida como para aflatoxina e vírus da hepatite B na indução de câncer hepático (MAGNUSSEN; PARSI, 2013).

3.3 Estudos Epidemiológicos

Nos anos de 2013-2014, o FUNED realizou análise de 263 amostras de alimentos, monitorando a presença de AFB₁, AFB₂, AFG₁, AFG₂, ocratoxina A, FB₁, AFM₁ e desoxinivalenol; destas, 37 amostras eram de derivados de milho e 5 delas apresentaram contaminação por aflatoxinas, sendo que uma delas foi detectada com contaminação acima do Limite máximo tolerado (LMT), de 20 µg/kg (PASCHOAL, 2015).

A AFM1 pode também ser excretada em leite humano por mulheres que ingerem a AFB1 e estão amamentando. Em estudo realizado na Austrália e na Tailândia, observou-se a exposição dos bebês à AFM1 e das mães à AFB1 . Utilizou-

se o teste de ELISA modificado para a análise de AFM1 em leite materno de 73 mulheres de Victoria (Austrália) para comparação com as amostras da Tailândia (n = 11). A AFM1 foi detectada em 11 amostras da Austrália e em 5 amostras da Tailândia, com concentrações médias de 0,071 ng/ml (0,028 a 1,031 ng/ml) e 0,664 ng/ml (0,039 a 1,736 ng/ml), respectivamente (EL-NEZAMI *et al.*, apud BANDO *et al.*, 2007).

Na China e na África sub-saária, o câncer hepático causa cerca de 250.000 mortes por ano e muitas das vezes devido à contaminação por aflatoxinas ou infecção pelo vírus da hepatite B, enquanto que em Moçambique são 13 casos por 10.000 habitantes ao ano (SACRAMENTO, 2016).

De acordo com CÂNCER HOJE, agência internacional para pesquisa e câncer, 80% dos casos de câncer de fígado ocorrem na África subsahariana e Ásia Oriental, e os principais fatores de riscos são hepatite B e a exposição da aflatoxina, enquanto que nos EUA, Europa e Japão é a hepatite C. O câncer hepático ocorre mais frequentemente em homens que em mulheres, na proporção de 1: 2.4, com uma sobrevivência média de cinco anos menor de 15%. A incidência ajustada à idade de câncer de fígado aumentou de 1,6 por 100.000 indivíduos para 4,6 por 100.000 indivíduos entre nativos americanos e nativos do Alasca, seguido por brancos, negros e hispânicos.

Câncer de fígado está previsto para ser o sexto câncer mais diagnosticado e a quarta principal causa de morte por cancro em todo o mundo em 2018. Quando comparado com outros tipos de câncer, um total de 841.000 (4,7%) cânceres de fígado estima-se que ocorreram em 2018 além 782.000 (8,2%) mortes (RAWLA *et al.*, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alimentação é o que nutre o ser humano e lhe traz a sobrevivência. Desse modo, preservar o alimento é, em última instância, preservar a saúde e a vida. A contaminação por aflatoxinas em alimentos básicos da mesa, principalmente de crianças e indivíduos com infecção por hepatite viral, representa grande risco à saúde, seja por seus efeitos de toxicidade aguda ou crônicos. Prevenção nas condições agrícolas de armazenamento, legislação mais severa e técnicas de

análise que quantifiquem os biomarcadores de exposição de modo amplo e confiável devem ser as metas para diminuir ou debelar o risco da contaminação.

Também, uma compreensão dos mecanismos responsáveis pelo elevado risco de transformação maligna em pacientes cronicamente infectados com vírus da hepatite B e persistentemente exposto a AFB1 está longe de ser completa, e há claramente uma necessidade de novas pesquisas a realizar na patogênese da interação dos dois hepatocarcinógenos.

REFERÊNCIAS

AFSAH-HEJRI, L. A review on mycotoxins in food and feed. Malaysia case study. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, v.12, n.6, p.629-651, 2013.

ANVISA. Aflatoxinas. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias?p_p_id=101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU&p_p_life_cycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&p_r_p_564233524_tag=aflatoxinas. Acesso em 20 de abril de 2019.

BAGGIO, Érica C. **Determinação de aflatoxina m1 em leite pasteurizado pelos métodos de CCD e CLAE utilizando coluna de imunoafinidade**. Dissertação (Mestrado), 111f. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

BANDO, Érika ; GONÇALES, Leandro N.; TAMURA, Nathalie K.; Machinski Jr.,Miguel . Biomarcadores para avaliação da exposição humana às micotoxinas. *Bras Patol Med Lab.*, v. 43, n. 3 p. 175-180, 2007.

CARÃO, Ágatha C. **Determinação de biomarcadores de aflatoxina B1 e aplicabilidade na avaliação da eficiência de adsorventes em frangos de corte**. Tese (Doutorado) , 146f., Universidade de São Paulo, Pirassununga, SP, 2016.

CARVALHO, Ágatha C. C.; BURBARELLI, Maria F. C.; POLYCARPO, Gustavo; SANTOS, Amanda; ALBUQUERQUE, Ricardo; OLIVEIRA, Carlos A. F. Métodos físicos e químicos de detoxificação de aflatoxinas e redução da contaminação fúngica na cadeia produtiva avícola. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.44, n.4, p.699-705, 2014.

CAST, E. **Mycotoxins: Risks in plant, animal, and human systems**. RICHARD, J. L.; PAYNE, G. A. (Ed.), CAST, 2003. 199 p. (Task Force Report, No. 139).

GODOY, Sílvia H.S. **Ocorrência de Aflatoxinas em rações e tilápias (*Oreochromis niloticus*) no Brasil**. Dissertação (Mestrado), 70 f. Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2018.

IAMANAKA, Beatriz T. Micotoxinas em alimentos. **IV Seminário de Contaminantes em Alimentos**, ITAL, 01 a 02 de setembro 2010, Campinas, SP.

IARC. IARC Monographs **on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. n. 56. Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins.** Lyon: IARC Scientific Publication, 1993.

MAGNUSSEN, Arvin ; PARSI ,Mansour. [Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health.](#) **World J Gastroenterol.** V.19(10), p.1508–1512, 2013.

MARÍN, S.; SANCHIS, V.; VINAS, I.; CANELA, R.; MAGAN, N. Effect of water activity and temperature on growth and fumonisin B1 and B2 PRODUCTION BY *Fusarium proliferatum* and *F. moniliforme* on maize grain. **Letters in Applied Microbiology**, v.21, p.298-301, 2013.

NEEFF, Diane V. **Efeitos da administração da aflatoxina, fumosina e curcumina, isoladas ou associadas, sobre a reposta imunológica humoral e determinação de produtos de biotransformação em frangos de corte.** Tese (Doutorado), 133f. Universidade de São Paulo, Pirassununga, SP, 2016.

OGA, Seizi. **Fundamentos de Toxicologia**, 4^a. Ed. , Atheneu, São Paulo, SP, 2014.

PASCHOAL, Fabiano N. **Aflatoxinas B1, B2, G1 e G2, fumonisina e zearalenona em fubá:validação de métodos pro cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas e ocorrência de contaminação.**Dissertação (Mestrado), 128 f., Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2015.

PIEREZAN, F. Intoxicação experimental por aflatoxina em bezerros. **Pesq. Vet. Bras.** , vol.32 no.7 , p.607-618, 2012.

RAWLA, Prashanth; SUNKARA, Tagore ; MURALIDHARAN, Pradhyumna ; RAJ, Jeffrey P. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. **Contemp Oncol (Pozn).** V. 22(3), p. 141–150, 2018.

SAKATA, Renata A. P. S. ; SABBAG, Sandra P. ; MAIA, Janini T. L. S. Ocorrência de aflatoxinas em produtos alimentícios e o desenvolvimento de enfermidades. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer** , vol.7, n.13, p.1477 -1498, 2011.

SACRAMENTO, Tailane R. Importância da Contaminação de Alimentos por Aflatoxinas para a Incidência de Câncer Hepático. **Revista Ciências Exatas e Naturais - RECEN.** v. 18, n. 1 , p.15-20, 2016.

ZORZETE, Patrícia.**Fungos, micotoxinas e fitoalexinas em variedades de amendoim do plantio ao armazenamento.** Tese (Doutorado), 47f. Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2010.

i