

A Relação Entre o Desenvolvimento de Cânceres e a Ingestão de Cereais Contaminados por Fungos *Aspergillus Ssp*

MIRIÃ VIEIRA DA SILVA

LARISSA DOS SANTOS FURTADO

Bacharelas de Nutrição/ Centro Universitário do Norte – UNINORTE – SER
Manaus, Estado do Amazonas, Brasil

Abstract

The Aspergillus Ssp fungus is naturally found in the soil and in many environments where it grows easily in humid and hot conditions. This research aimed to review the bibliographic literature and show the relationship between the contamination of cereals by Aspergillus fungi and the process of cancer formation. Considering the grow number of cancer cases and the evidence of involvement between these cases and nutrition. The species A. flavus and A. parasiticus were identified as the main responsible for serious health damage related to cancer. Cancer is the result of contact between aflatoxins and the organism, causing DNA damage due to unrepaired genetic material. Preventing the proliferation of fungi is the most efficient way to avoid health problems, the main strategy being the use of quick drying right after the cereals harvest, combined with good storage and transport conditions.

Keywords: Aflatoxins; Cereals; Neoplasm; Mycotoxins; Aspergillus.

Resumo

O fungo Aspergillus Ssp é naturalmente encontrado no solo e em diversos ambientes onde se desenvolve facilmente nas condições de umidade e calor. Esta pesquisa buscou revisar a literatura bibliográfica e mostrar a relação entre a contaminação de cereais por fungos Aspergillus e o processo de formação do câncer. Considerando o crescimento número de casos de câncer e as evidências do envolvimento entre estes casos e a alimentação. As espécies A. flavus e A. parasiticus foram identificadas como as principais responsáveis a graves danos à saúde relacionados ao câncer. O câncer é resultado do contato de aflatoxinas e organismo, causando lesão no DNA em razão do material genético não reparado. A prevenção da proliferação dos fungos é a forma mais eficiente de evitar transtornos à saúde, tem-se como principal estratégia a utilização da secagem rápida logo após colheita dos cereais, aliada a boas condições de armazenamento e transporte.

Palavras-chave: Aflatoxinas; Cereais; Neoplasia; Micotoxinas; Aspergillus.

1. INTRODUÇÃO

A transmissão de doenças transmitidas por alimentos (DTAs) é motivo de apreensão para as autoridades de saúde no mundo, os cereais por suas características estruturais, como baixa atividade de água (Aa), possuem menor possibilidade de desenvolvimento de microrganismos, pois não dispõe de água livre para multiplicação e geração de toxinas (IAMANAKA; OLIVEIRA e TANIWAKI, 2010).

Porém, os fungos microrganismos eucariotos, heterotróficos, com parede celular de quitina do gênero *Aspergillus*, possuem a capacidade de se adaptar e resistir, são holores com hifas e esporos rugosos, com ação na decomposição de alimentos, podendo produzir aflatoxinas (AFs), que ao entrar na cadeia alimentar humana de forma direta ou indireta desencadeiam a formação do câncer a longo prazo (CARDOSO FILHO; CALDAS e MURATORI, 2016; SANTOS et al., 2015; AGUIAR e SANTOS, 2013).

O Brasil é um dos líderes em vendas externas de grão em geral, e deve se atentar em evitar a contaminação no plantio, colheita e transporte de cereais, para minimizar impactos para economia (exportações) e para saúde da população, considerando o papel da alimentação no processo de oncogênese (BRASIL, 2018; GONÇALEZ et al., 2013).

De acordo com Sacramento (p.144, 2016), “o termo micotoxina (do grego Mikes = fungo, do latim Toxicum = veneno) é utilizado para descrever um conjunto complexo de substâncias químicas produzidas por fungos filamentosos”. A Aflatoxina, um dos tipos de micotoxinas, tem origem na combinação das palavras *Aspergillus* (gênero), *flavus* (espécie) e *toxina* (veneno) (GONÇALVES; SATANA e PELEGRINI, 2017).

O milho é o principal ingrediente usado nas rações animais, é provável que uma grande parte das rações teste positivamente para a presença de toxinas produzidas por fungos, o que leva a uma contaminação indireta do homem, com consequências ao longo prazo, ao consumir os animais alimentados com ração contaminada (KUBITZA, 2010).

A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, 2012), põe em sua classificação as aflatoxinas (produzidas por *Aspergillus spp*) como agente cancerígeno do grupo 1, isto é, cancerígeno e mutagênico para o homem. Segundo Bochio (2017), cerca de 25% dos cereais produzidos no mundo, para consumo humano e animal, estão possivelmente contaminados por micotoxinas.

O câncer surge de um aglomerado de células que se originaram de forma clonal, possuindo alterações genéticas que dão vantagem competitiva para sua proliferação e sobrevivência, evoluindo rapidamente com capacidade de infiltrar os tecidos vizinhos ao aglomerado, até alcançar os vasos linfáticos (ALVES; MELLO e LONGATTO FILHO, 2013).

Conforme Chammas (2013), o câncer é a segunda causa de mortalidade no Brasil, há uma expectativa de que em 2020, poderá assumir a primeira colocação em mortalidade. Aproximadamente 35% dos casos de câncer estão diretamente relacionados a alimentação, e 10% destes casos a ingestão de toxinas. Devido a isto, se torna essencial conhecer os riscos da contaminação de alimentos como os cereais, para manutenção da segurança alimentar e nutricional (IMAMURA et al., 2014).

As mutações determinadas pelas aflatoxinas representam alterações genéticas permanentes nas células afetadas, o que possibilita a iniciação do processo de iniciação do câncer (SILVA e MARTINS 2014; AGUIAR e SANTOS, 2013).

O consumo de aflatoxinas em concentrações inferiores a 20µg/kg não implica em toxicidade, mas se frequente e prolongada, pode induzir à formação de células cancerígenas.

Contudo, o objetivo geral está em revisar a literatura e demonstrar a relação entre o desenvolvimento de câncer e a ingestão de cereais contaminados por fungos *Aspergillus*.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa, a partir de estudos realizados em humanos. Indexados nas bases de dados: SciELO, Google Acadêmico, PUBVET e PUBMED. Onde a partir dos descritores: aflatoxinas, micotoxinas, câncer, *Aspergillus* e cereais. Foram selecionadas publicações de artigos compreendidos entre os anos de 2010 e 2020, excluídas publicações que não abordem a temática *Aspergillus* e câncer e estudos realizados em animais e in vitro.

3. REVISÃO

3.1 ASPERGILLUS SPP E A CONTAMINAÇÃO DE ALIMENTOS

Os fungos em geral são microrganismos heterotróficos e com parede celular de quitina, podem ser unicelulares (leveduras) ou pluricelulares (bolores). Os fungos *A. flavus* e *A. parasiticus*, principais espécies de *Aspergillus* produtores de aflatoxinas, (Classe Eurotiomycetes, Filo Ascomycota) são bolores, que apresentam hifas e esporos rugosos, agem na decomposição de alimentos, disseminados no ar na forma de esporos, se identificaram colônias de coloração verde e amarelo (Figura 1). O *A.flavus* produz as AFs B e a espécie *A. parasiticus* produz AFs B e G(SANTOS *et al.*, 2015; FORSYTHE, 2013).

Figura 1 – Amostra de *A. flavus* e *A. parasiticus*.



Fonte: AL-HMOUD *et al.*, 2012. Colônias de *A. flavus* e *A. parasiticus* cultivadas em placas CZ isoladas de amostra de nozes.

O *Aspergillus* é encontrado naturalmente no solo, têm desenvolvimento facilitado nas condições de umidade relativa do ar entre 85% e 95%, tem habilidade de sobreviver a temperaturas entre 12°C a 48°C, entretanto a temperatura de desenvolvimento ideal é de 36°C a 38°C. O Brasil, por ser um país de clima tropical, apresenta condições favoráveis (CARDOSO FILHO; CALDAS e MURATORI, 2016; SHUNDO *et al.*, 2010; NEVES *et al.*, 2009).

Os *A.flavus* e *A.parasiticus* atingem principalmente cereais como amendoim, milho, semente de algodão e semente de girassol, mas também não deixam de atingir trigo, arroz, feijão, cevada, farinha e soja, isto é, cereais ricos em carboidratos, substrato que pode ser facilmente convertido em energia usada para multiplicação. O crescimento ocorre em épocas chuvosas e no armazenamento sob condições de umidade baixa, que interferem na atividade de água (Aa/Aw), eliminando ou reduzindo o crescimento de

microrganismos competitivos (CARDOSO FILHO; CALDAS e MURATORI, 2016; SILVA e MARTINS, 2014; SHIBAMOTO e BJELDANES, 2014).

O termo Aa indica intensidade das forças que unem a água com outros componentes não aquosos do alimento e, conseqüentemente, a água disponível para o crescimento os microrganismos. Deste modo, se a água do alimento já está ligada a outros componentes, não poderá ser usada pelos microrganismos, quanto maior Aa, mais água está disponível no alimento. Em uma escala de 0 a 1,0, os cereais são colocados como alimentos com Aa entre 0,60 e 0,85 a depender do tipo de grão (GAVA; SILVA e FRIAS, 2009).

De modo geral Aa/Aw mínima para que um fungo possa sobreviver é de 0,60, mas para o início do desenvolvimento de fungos do gênero *Aspergillus* e consequente produção de micotoxinas é de 0,70 e de 0,83, respectivamente (MOTTA e DUARTE, 2010; IAMANAKA; OLIVEIRA e TANIWAKI, 2010).

A contaminação dos grãos pelos fungos *Aspergillus Ssp* pode ocorrer desde a pré-colheita, dando tempo para desenvolvimento do fungo e produção de aflatoxinas durante o processamento, armazenamento e transporte. A partir deste ponto a aflatoxina pode entrar em contato com o homem pelo consumo direto, ou indireto, caso consuma subprodutos animais que foram alimentados com cereais contaminados (CARDOSO FILHO; CALDAS e MURATORI, 2016; KUBITZA, 2010; BOVO; CORASSIN e OLIVEIRA, 2010).

Há estimativa de que 25% da produção de cereais, tanto para consumo humano quanto para fabricação de produtos alimentícios para animais, estão contaminados por micotoxinas em geral (BOCHIO *et al.*, 2017).

3.2 ASPERGILLUS E A PRODUÇÃO DE AFLATOXINAS

As micotoxinas são classificadas em grupos de acordo com o micro-organismo produtor, os *Aspergillus* produzem aflatoxinas, que quando ingeridas, podem causar doenças sanguíneas, distúrbios do sistema nervoso, lesão renal, lesão hepática e mesmo câncer. Os principais produtores de aflatoxinas são *A. favus* e *A. parasiticus*, descritos como aflatoxinogênicos desde o início da década de 60. (TORTORA; FUNKE e CASE, 2012; OLIVEIRA e KOLLER, 2011).

“O termo micotoxina do grego Mikes = fungo, do latim Toxicum = veneno é utilizado para descrever um conjunto complexo de substâncias químicas produzidas por fungos filamentosos” (SACRAMENTO, p.144, 2016). A Aflatoxina, um dos tipos de micotoxinas, tem origem na combinação das palavras *Aspergillus* (gênero), *flavus* (espécie) e toxina (veneno) (GONÇALVES; SATANA e PELEGRINI, 2017).

As micotoxinas são compostos químicos resultantes do metabolismo secundário de fungos de variadas gêneros e espécies, possuem característica de baixo peso molecular, e também de serem compostos orgânicos (BOCHIO *et al.*, 2017). A produção de micotoxinas é a maneira dos fungos reduzirem a quantidade de precursores (aminoácido, acetato e piruvato), os quais não são requeridos para o metabolismo (FOOD INGREDIENTS BRASIL, 2009).

Aflatoxinas são um conjunto de bifuranos policíclicos, divididos em (AF): B1, B2, G1 e G2, são solúveis em lipídios e exibem estabilidade quando submetidos à condições de temperatura elevada (SHIBAMOTO e BJELDANES, 2014).

A AFB1, entre todas as aflatoxinas (micotoxinas derivadas do gênero *Aspergillus*), é usualmente a toxina de maior ocorrência em alimentos (SILVA e MARTINS, 2014). A nomenclatura B e G é dada em função das fluorescências de cor azul e verde (Blue e Green), respectivamente, que essas toxinas emitem quando são

expostas a lâmpada de ultravioleta, enquanto os números 1 e 2 indicam o peso molecular. (CARDOSO FILHO; CALDAS e MURATORI, 2016; BOVO; CORASSIN e OLIVEIRA, 2010).

Para que haja proliferação e produção de aflatoxinas nas espécies *A. flavus* e *A. parasiticus* as Aa's requeridas são colocadas na tabela 1.

TABELA 1 – Níveis de Aa para *A. flavus* e *A. parasiticus*

Fungo/Função	Aa Mínimo	Aa Ótima
<i>A. Flavus</i> (Crescimento)	0,80	0,98
<i>A. Flavus</i> (Produção)	0,82	0,95
<i>A. parasiticus</i> (crescimento)	0,80	0,99
<i>A. parasiticus</i> (Produção)	0,86	0,95

Fonte: Adaptado de IAMANAKA, OLIVEIRA e TANIWAKI, 2010.

De acordo com Cristo *et al.* (2015), a AFB1 é considerada a com maior potencial de toxicidade do grupo das aflatoxinas, sendo que uma infecção por esta poderá levar a quadros de hemorragias, danos ao fígado, icterícia, edema, alterações na digestão, no metabolismo, e se não tratada até a morte. As aflatoxinas são absorvidas no trato duodenal, e no sangue se ligam de forma irreversível a albumina, no fígado são biotransformadas primariamente por um misto de oxidases. A aflatoxina B2 (AFB2) é uma alteração da estrutura molecular de AFB1 que sofre uma oxidação, comum devido à sua alta instabilidade, e torna-se um novo composto (PINHEIRO e STEFANON 2013; FERREIRA; MOREIRA e NORONHA, 2010).

AFG1 é considerada a segunda mais tóxica no grupo das aflatoxinas, estando intimamente relacionada a casos de câncer de pulmão e esôfago. A série G das AFs tem composição quimicamente semelhante a B, se distinguindo pela presença de um anel 3-lactona, no lugar do anel ciclopentenona (GONÇALVES; SANTANA e PELEGRINI, 2017).

Se ingerida em grande quantidade, a AFB1 causa uma síndrome clínica, onde a sintomatologia inicial se dá por febre, mal-estar, anorexia e vômitos. Nas semanas subsequentes o paciente pode apresentar agravamento do caso manifestando icterícia, hipertensão portal, com esplenomegalia e ascite (LEWIS, 2014).

A preocupação com estas toxinas tornou-se relevante devido seu nível de toxicidade, aliada a facilidade de desenvolvimento do gênero *Aspergillus* spp em cereais. O Brasil importante produtor de feijão, soja, arroz, amendoim, nozes e castanhas, é alvo dos cuidados dos órgãos de saúde, que objetivam combater as doenças transmitidas por alimentos - DTAs (FORSYTHE, 2013).

Micotoxinas podem chegar cadeia alimentar humana direta ou indiretamente, no primeiro caso, quando há consumo direto pelo indivíduo, através dos cereais e oleaginosas, alimentos mais comuns de estarem contaminados pelos fungos ou toxinas. Indiretamente, por consumo de animais que se alimentam com rações previamente contaminadas, e posteriormente pode haver contaminação humana por consumo de produtos advindos destes animais, como carne, leite e ovos (MAZIERO e BERSOT, 2010).

A excreção da AFB1 acontece principalmente por meio das vias biliares e, em menor quantidade, no trato urinário, no leite e ovos de animais (incluindo leite humano), na forma de aflatoxina M1 (AFM1), que embora menos mutagênica que AFB1, também pode causar mutações (GONÇALVES; SATANA e PELEGRINI, 2017).

Um levantamento realizado pelo Laboratório de Análises Micotoxicológicas – LAMIC, Universidade de Santa Maria identificou AFB1 em 50% das amostras de milho.

O milho é um dos principais ingredientes usados nas rações animais, é provável que um grande percentual das rações teste positivamente para a presença de micotoxinas, o que levaria a uma contaminação indireta do homem, com consequências a longo prazo, ao consumir os animais alimentados com ração contaminada (KUBITZA, 2010).

Há uma correlação entre o clima seco e a maior concentração de AFs nos grãos, quando ocorre uma situações de estresse provocada pela queda na temperatura, menor umidade ou redução de nutrientes energéticos, os fungos realizam o metabolismo secundário para economizar energia, deste modo a produção de aflatoxinas é priorizada como método de defesa, assim as aflatoxinas costumam ser liberadas quando o *Aspergillus* não encontra mais possibilidade de sobrevivência no alimento, como maneira de tornar o ambiente mais favorável e permitir a sobrevida. A umidade do solo favorece o desenvolvimento do fungo, pois aumenta a atividade de água no interior do alimento, assim como os períodos de seca podem favorecer o estresse metabólico do *Aspergillus* a produção de aflatoxinas, os danos provocados por insetos nos grãos facilitam a entrada dos fungos nos alimentos (IMAMURA *et al.*, 2014).

RDC n°7, da ANVISA, especifica quantidades aceitáveis de aflatoxinas em alimentos, sendo limitados os cereais em torno de 5 µg/kg, a castanha-do-Brasil de 15 a 20 µg/kg, nozes e castanha-do-pará a 10 µg/kg, milho e amendoim a 20 µg/kg (BRASIL, 2011).

3.3 CÂNCER E AFLATOXINAS

O câncer de forma geral é a segunda causa de mortalidade no Brasil, há perspectiva de que em 2020, poderá assumir a primeira colocação em mortalidade (CHAMMAS, 2013). Em torno de 35% dos casos de câncer estão diretamente relacionados ao consumo de alimentos, correlaciona-se que 10% destes casos estão ligados a ingestão de toxinas presentes nos alimentos de forma geral (IMAMURA *et al.*, 2014).

O carcinoma hepatocelular (CHC) tem origem epitelial, alta fatalidade e interferência comprovada de fatores ambientais. Agentes etiológico como, metabólicos fúngicos são considerados fortes hepatocarcinógenos (BRITO, 2012).

O consumo de aflatoxinas em concentrações inferiores a 20µg/kg não implica em toxicidade, mas se frequente e prolongada, pode induzir à formação de células cancerígenas. O contato com aflatoxinas de origem alimentar é reconhecido como importante causa de carcinoma hepatocelular (HCC). Estima-se que dos 600 mil novos casos anuais de HCC no mundo até 155.000 possam ser originados da exposição às aflatoxinas (BORGES, 2013). A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, 2012), classifica as aflatoxinas como um agente cancerígeno grupo 1, isto é, cancerígeno e mutagênico para o homem.

A mutação celular induzida por fatores químicos está quase sempre presente em cânceres do trato gastrointestinal e órgãos correlatos como fígado, posto que estes órgãos recebem misturas alimentares, e as processam de forma química, os compostos contaminantes se agregam nessa mistura e podem gerar novos compostos químicos, que levarão a resultados adversos à saúde (CHUNG e PODOLSKY, 2014).

A neoplasia é constituída de um grupamento de células clonais, suas mutações genéticas acumuladas lhes dão vantagem para sua proliferação e sobrevida, se malignas tendem a evoluir rapidamente, com potencial para infiltrar o tecido vizinho e mesmo os vasos linfáticos (ALVES, MELLO e LONGATTO FILHO, 2013).

O material genético é composto por uma organização específica de nucleotídeos nas moléculas de DNA. As bases nitrogenadas que compõe essas moléculas

estão expostas a agentes que podem causar alterações, estruturais ou na sua composição química, essas alterações causam mutações (DÜSMAN *et al.*, 2012).

A aflatoxicose, intoxicação por aflatoxina, pode ser aguda caracterizada por perda de apetite, febre baixa, depressão, hepatite aguda, icterícia, hemorragias e necrose dos tecidos envolvidos (SOUZA *et al.*, 2017). Também pode ocorrer a aflatoxicose crônica, que é caracterizada pela ingestão de baixas doses de aflatoxinas por um período prolongado, estando associado em seres humanos, a efeitos imunossupressores, mutagênicos, teratogênicos e carcinogênicos. A gravidade pode variar pelo grau de exposição, idade e estado nutricional do paciente (SANTOS *et al.*, 2014; FERREIRA; FREITAS e MOREIRA, 2014).

Há reações químicas entre AFB1 e DNA, RNA, proteínas, e formação de enzimas, o que comprometem o metabolismo energético, mobilização de gordura e o sistema imunológico, há uma redução da fagocitose por macrófagos e da concentração de IgG e IgA no soro (FRANÇA *et al.*, 2015; SAKATA, SABBAG e MAIA, 2011).

A lesão característica da AFB1 é a necrose da zona 3 do fígado, que ocorre sem inflamação. A desnutrição é um possível potencializador, devido à baixa da glutatona recorrente em pacientes desnutridos (LEWIS, 2014). Há forte correlação entre a ingesta de AFB1 e a incidência de CHC, a AFB1 e o vírus da hepatite B (HBV) interagem de maneira sinérgica na patogênese do CHC (BISCEGLIE e BEFELER, 2014).

A AFB1 causa efeitos tóxicos às células, que ocorrem pela geração de radicais livres dentro dos hepatócitos desencadeando a peroxidação dos fosfolípidios e consequente aumento na permeabilidade das membranas plasmática, mitocondrial, do retículo endoplasmático e dos lisossomos, inativando completamente as proteínas de membrana e a despolarização da membrana mitocondrial. Em resumo, o descontrole de diversas estruturas levará a morte celular por necrose (SAKATA; SABBAG e MAIA, 2011).

A AFB1 acentua o risco de câncer hepático entre 30 e 60 vezes quando na presença do vírus da hepatite B no hospedeiro, o desenvolvimento de tumores foi observado também no pâncreas e intestino. A AFB1 se liga covalentemente ao DNA, podendo causar mutações nos supressores tumorais, por exemplo, no gene TP53. Quando na presença de fatores de riscos as AFs mesmo em níveis baixos de exposição (pequenas quantidades, porém de forma frequente) triplicaram o risco de desenvolvimento de câncer (BARONIO e MIOTTO, 2016; CRISTO *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2015).

Variados carcinomas resultam da ligação entre AFB1 e as guaninas da molécula de DNA, essa modificação estrutural interfere nas funções do nucleotídeo. A carcinogênese ocorre pela mutação a nível celular e corresponde a iniciação, após isto se segue a promoção, expressão fenotípica das modificações primárias da mutação, está expressão se dá por alterações no tecido do órgão atingido (SAKATA; SABBAG e MAIA, 2011).

Mutação consiste em uma modificação na sequência de bases do DNA. Essa mudança pode alterar o produto codificado pelo gene, resultando em uma perda ou redução da função. São atribuídas as aflatoxinas as mutações de fase de leitura, isto é, as AFs se inserem nas fitas de DNA gerando um deslocamento ou protuberância, causando a inserção ou retirada de bases no DNA. Quando o DNA é copiado para síntese de proteína, isto se reflete no códon da fita de mRNA (retirada do DNA), que será lida pelo tRNA para sintetização, deste modo a proteína se torna inativa, pois teve sua base modificada, alterando suas funções de reconhecimento e interação com os

demais componentes do organismo. Os mutagênicos de fase de leitura são considerados carcinogênicos potentes (TORTORA; FUNKE e CASE, 2012).

O gene TP53 codifica a fosfoproteína p53, que juntos tem papel na regulação do ciclo celular, estabilidade genômica, regulação de transcrição e sua participação direta no controle da apoptose é determinante, recebendo a denominação de “guardião do genoma”. O TP53 é um gene supressor de tumor localizado no braço curto do cromossomo 17 (PIMENTA *et al.*, 2016; ASHTON-PROLLA; VARGAS e ACHATZ, 2013; NAGAI, 2013). O TP53 induz a expressão de enzimas de reparo de DNA e, caso o dano não seja reparado, emite sinais que ativam a cascata celular de apoptose (VIOLA e MOGNOL, 2013).

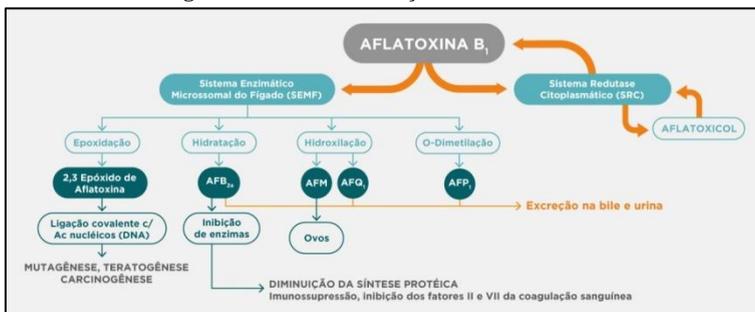
A supressão do gene TP53 causa principalmente o aumento no risco do surgimento de sarcoma, câncer de mama, tumor no sistema nervoso central, carcinoma adrenocortical, leucemia, melanoma, câncer colorretal e câncer de pâncreas (ROCHA, 2013).

A AFB1 é ativada no fígado pela enzima p450s, que identifica xenobióticos e os transforma em formas mais hidrofílicas, passíveis de serem excretadas pelo organismo, a p450s biotransforma a AFB1, que antes não era mutagênica em 8,9-óxido sua forma ativa, que é altamente reativo. Essa forma pode reagir diretamente com o DNA, formando um aduto covalente com o átomo N7 da guanosina, agindo no gene TP53, no hotspot do códon 249, alterando a base de G (guanina) para T (tiamina), coincidentemente essa alteração é notada em diversos hepatocarcinoma. (SACRAMENTO, 2016; PEREIRA e SANTOS, 2012; JARDIM e CALDAS, 2009; MURRAY; ROSENTHAL e PFALLER, 2009).

As enzimas que realizam a biotransformação estão presentes principalmente no fígado, porém são encontradas também nos rins, pulmões, tecido nervoso, intestino delgado, pâncreas, mucosa nasal, testículos e ovários (PAIXÃO *et al.*, 2016).

As mutações determinadas pelas aflatoxinas representam alterações genéticas permanentes nas células afetadas, o que possibilita a iniciação do processo de iniciação do câncer (SILVA e MARTINS 2014; AGUIAR e SANTOS, 2013).

Figura 1 – Biotransformação da Aflatoxina B1



Fonte: KOBASHIGAWA, 2010

3.4 CONTROLE DO FUNGO *ASPERGILLUS* E AFLATOXINAS EM CEREAIS

A identificação de fungos *Aspergillus* em lotes de cereais não implica necessariamente na presença de AFs, devem haver um conjunto de fatores para que haja sua produção. Porém a ausência do fungo também não dá a certeza da ausência, considerando que o fungo agente produtor, pode ser eliminado e a toxina consideravelmente mais resistente permanecer presente. Devido a isto, é indicado o uso de métodos que identifiquem

diretamente as aflatoxinas (CARDOSO FILHO; CALDAS e MURATORI, 2016; FERREIRA; FREITAS e MOREIRA, 2014).

O ELISA pode ser usado como para rastreamento, ou quantificação de aflatoxinas. Porém, resultados devem ser acompanhados de técnicas cromatográficas mais específicas para devida confirmação (MOTTA e DUARTE, 2010).

Para identificar e quantificar aflatoxinas os métodos mais indicados são a Cromatografia Líquida de Alta Resolução, Cromatografia Líquida de Ultra Rendimento ou Cromatografia de Camada delgada. Estes métodos podem ser associados a fluorescência, onde detecção é efetuada com uma frequência de UV, raio de 360nm (FURLONG, 2015; OLIVEIRA; OLIVEIRA e MENEGHELLO, 2013; RAOTA e GIOVANELA, 2016).

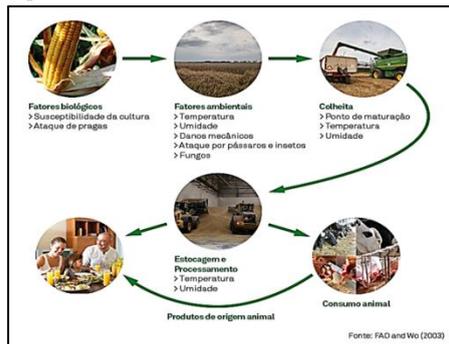
As aflatoxinas podem ser eliminadas por 3 métodos: físico, químico e biológico. Os físicos envolvem procedimentos como inativação térmica, submetendo o alimento a temperaturas entre 180°C a 360°C, variando de acordo com Aa, pH e tempo, também pode ser usada e luz ultravioleta, radiação ionizante e solventes. Os químicos, que causam degradação estrutural, como cloração, oxidantes, ou hidrolíticos (ácidos, álcalis e amônia). E os biológicos decorrem da atuação de leveduras, fungos, bactérias e algas, gerando competição por nutrientes, espaço e antibiose (BOCHIO *et al.*, 2017; CARDOSO FILHO; CALDAS e MURATORI, 2016; SANTOS *et al.*, 2014; BOVO; CORASSIN e OLIVEIRA, 2010).

Realizar Prevenção da contaminação de alimentos por aflatoxinas é mais difícil no Brasil, posto que as condições na colheita são desfavoráveis devido a umidade, que não facilita a secagem dos grãos, nem a manutenção pós secagem (IMAMURA *et al.*, 2014).

Prevenir ataques de insetos, armazenamento em umidade inferior a 12%, manter temperatura entre 20 e 22°C, aplicação de antifúngicos e melhoramento genéticos dos grãos, podem reduzir a contaminação por fungos (CARDOSO FILHO; CALDAS e MURATORI, 2016).

Outro método a ser considerado na prevenção é a aplicação de fungicidas, que evitem o desenvolvimento dos fungos nos alimentos, produtos como o carbendazim apresentam ótimos resultados no controle do gênero *Aspergillus*, (SEBALD *et al.*, 2018). Para reduzir a contaminação por *Aspergillus* e aflatoxinas deve-se controlar insetos nas plantações, cuidar da umidade e temperatura no transporte e realizar secagem dos grãos imediatamente após a colheita (SACRAMENTO, 2016).

Figura 1. Fatores que afetam a ocorrência de micotoxinas na cadeia alimentar.



Fonte: FAO and Wo (2003).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à contaminação de alimentos por fungos *Aspergillus*, em especial os cereais, a preocupação de se torna global e exige ações urgentes. A contaminação de alimentos por *Aspergillus* se dá de forma natural, os fungos estão presentes no ar e solo, caso o alimento e o ambiente apresentem as condições propícias (temperatura, umidade, pH, Aa e nutrientes) haverá multiplicação do fungo com posterior formação de toxinas, essas condições são mais facilmente encontradas em países de clima tropical como o Brasil.

A partir do momento em que há contaminação e geração de aflatoxinas em qualquer momento da cadeia do cereal (produção, armazenamento ou transporte), a retirada é quase impossível, os métodos existentes (físicos, químicos e biológicos) não a eliminam completamente. Os métodos de retirada demandam altos custos, e ainda causam a degradação de parte das características do alimento, o que prejudicaria a comercialização.

A mutação química têm origem na interação entre alimentos, contaminantes e compostos do organismo e é uma origem comum de cânceres do TGI, principalmente em órgão de alto fluxo sanguíneo como o fígado, rins, pulmão e cérebro.

A estratégia mais inteligente no combate aos *Aspergillus* e aflatoxinas é a prevenção da sua proliferação no alimento, isto pode ser feito por meio da secagem logo após a colheita dos cereais, evitando que haja desenvolvimento e posterior geração de aflatoxinas. Os cuidados também devem ser tomados no armazenamento e transporte, para que o alimento não volte a receber umidade, esse método pode ser aliado à aplicação de fungicidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, Luciana Fernandes; SANTOS, Valdirene Neves. Incidência de Aflatoxinas nos Amendoinos e Derivados Poderia Ocasional Risco à Saúde Humana. *Revista Científica Linkania Master*, v.1, n.7, p.98-178, 2013.
- AL-HMOUD, Nisreen; A.IBRAIM, Mohammed; AL-ROUSAN, Hiyam; ALSEYAH, AndAbbas. The Prevalence of Aflatoxinogenic *Aspergillus* parasiticus in Jordan. *International Journal of Microbiology*, v. 4, p. 1-6, 2012
- ALVES, Venâncio Avancini. Fernandes; MELLO, Evandro Sobroza; LONGATTO FILHO, Ademar. Noções Básicas de Patologia e Imunoistoquímica. In: HOFF, Paulo Marcelo Gehm; KATZ, Artur; CHAMMAS, Roger; ODONE FILHO, Vicente; NOVIS, Yana Sarkis. Tratado de Oncologia. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2013. Cap.2, p.9-20.
- ASHTON-PROLLA, Patrícia; VARGAS, Fernando Regla; ACHATZ, Maria Isabel Waddington. Câncer como Doença Hereditária. In: HOFF, Paulo Marcelo Gehm; KATZ, Artur; CHAMMAS, Roger; ODONE FILHO, Vicente; NOVIS, Yana Sarkis. Tratado de Oncologia. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2013. Cap.8, p.83-98.
- BARONIO, Marciane; MIOTTO, Lediane Tomazi. *Aspergillus flavus* Produtor de Aflatoxinas. *Revista Conversatio*, v.1, n.1, p.168-182, 2016.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC nº 7, de 18 de fevereiro de 2011. Dispõe sobre limites máximos tolerados para micotoxinas em alimentos. Diário Oficial da União, Brasília, 18 fev. 2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2968262/RDC_07_2011_COMP.pdf/afe3f054-bc99-4e27-85c4-780b92e2b966. Acesso em: ago 2018.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Projeções do Agronegócio: Brasil 2017/18 a 2027/28 - Projeções de Longo Prazo. ed.9. Brasília: Secretaria de Política Agrícola – SPA, 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/adria/Downloads/PROJE%C3%87%C3%95ES%20DO%20AGRONEG%C3%93CIO%202018.pdf>. Acesso em: ago 2018.
- BISCEGLIE, Adrian M. Di; BEFELER, Alex S. Tumores e Cistos Hepáticos. In: FELDMAN, Mark; FRIEDMAN, Lawrence S.; BRANDT, Lawrence J. Sleisenger e Fordtran Gastroenterologia e Doenças do Fígado. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2014. Cap.94, p.1609-1633.
- BORGES, José Luiz Alvim. Dieta e Câncer. In: HOFF, Paulo Marcelo Gehm; KATZ, Artur; CHAMMAS, Roger; ODONE FILHO, Vicente; NOVIS, Yana Sarkis. Tratado de Oncologia. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2013. Cap.66, p.903-924.
- BOCHIO, Vivielle; TAKAHASHI, Sabrina Endo; GROFF, Priscila Michelin; SCHADECK, Marli Marcondes; MAIER, Glauber Sartori. Efeitos da aflatoxina na produção avícola: Revisão. **PUBVET**: v.11, n.8, p.832-839, 2017.

- BOVO, Fernanda; CORASSIN, Carlos Humberto; OLIVEIRA, Carlos Augusto Fernandes. Descontaminação de Aflatoxinas em Alimentos por Bactérias Ácido-Láticas. **UNOPAR Ciência, Biologia e Saúde**, v.12, n.2, p.15-21, 2010.
- BRITO, Liatrícia Ximendes Escórcio de. Carcinoma Hepatocelular. In: VIEIRA, Sabas Carlos; LUSTOSA, Adriana Maria Lima; BARBOSA, Caroline Naiane Brito; TEIXEIRA, Joseanne Maria Rodrigues; BRITO, Liatrícia Ximendes Escórcio de; SOARES, Luanne Fortes Monte; FERREIRA, Miguel Antonio Teixeira. **Oncologia Básica**. Teresina: **Fundação Quixote**, 2012. Cap.5, p.83-90.
- CARDOSO FILHO, Francisco das Chagas; CALDAS, Mikaela Lopes de; MURATORI, Maria Christina Sanches. Fungos e aflatoxinas em cereais: Uma revisão. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 2, n. 2, p.122-130, 2016.
- CHAMMAS, Roger. Biologia do Câncer: uma breve introdução. In: HOFF, Paulo Marcelo Gehm; KATZ, Artur; CHAMMAS, Roger; ODONE FILHO, Vicente; NOVIS, Yana Sarkis. **Tratado de Oncologia**. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2013. Cap.1, p.3-8.
- CHUNG, Daniel C.; PODOLSKY, Daniel K. Crescimento Celular e Neoplasia. In: FELDMAN, Mark; FRIEDMAN, Lawrence S.; BRANDT, Lawrence J. **Sleisenger e Fordtran Gastroenterologia e Doenças do Fígado**. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2014. Cap.3, p.31-46.
- CRISTO, Danieli de; NIEHUES Janaina Rocha; ADAMI, Camila Thais; NAZÁRIO, Ana Carla; HAAS, Patrícia. Exposição a aflatoxinas: fator de risco para câncer de fígado. **VITALLE**, v.27, n.1, p.13-20, 2015.
- DÚSMAN, Elisângela; BERTI, Alessandra Paim; SOARES, Lilian Capelari; VICENTINI, Veronica Eelisa Pimenta. Principais Agentes Mutagênicos e Carcinogênicos de Exposição Humana. **SaBios: Rev. Saúde e Biol.**, v.7, n.2, p.66-81, 2012.
- FERREIRA, Maéve Carvalho; FREITAS, Daniela Fernanda de; MOREIRA, Edimar Agnaldo. Identificação de aflatoxinas em paçocas de amendoim comercializadas na cidade de Lavras-MG. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.35, n.4, p.717-722, 2014.
- FERREIRA, Fernanda Cândido; MOREIRA, José Nivaldo; NORONHA, Cássia Maria Silva. Aflatoxinas na ração e suas implicações no desempenho de frangos de corte. **PUBVET**, v.4, n.6, 2010.
- FOOD INGREDIENTS BRASIL, n° 7, São Paulo: **Insumos**, 2009, 32-40p. disponível em: <<http://www.revista-fi.com/materias/90.pdf>>. Acesso em: 10 de Set de 2018.
- FORSYTHE, Stephen J. **Microbiologia da Segurança dos Alimentos**. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 607 p.
- FRANÇA, Patricia Maria de; OLIVEIRA, Franciele de; PIEROZAN, Morgana Karin; OLIVEIRA, Daniela dos Santos de; RIBEIRO, Ticiany; ALMEIDA, Mauro Antônio de. Principais Micotoxinas que Afetam a Produção de Alimentos. **RAMVI**, v.2, n.3, p.1-12, 2015.
- FURLONG, Eliana Badiela. Técnicas Cromatográficas Acessíveis para Determinação de Contaminantes Fúngicos. **Scientia Chromatographica**, v.7, n.4, p.261-273, 2015.
- GAVA, Altenir Jaime; SILVA, Carlos Alberto Bento da; FRIAS, Jenifer Ribeiro Gava. **Tecnologia de Alimentos**. São Paulo: Nobel, 2009. 512 p.
- SÔNÇALEZ, Edlayne; SILVA, Janaina Lara da; REIS, Tatiana Alves dos; NAKAI Viviane Kobushi; FELÍCIO, Joana D'arc.; CORRÊA, Benedito. Produção de aflatoxinas e ácido ciclopiazônico por cepas de *Aspergillus favus* isoladas de amendoim. **Arq. Inst. Biol.**, v.80, n.3, p.312-317, 2013.
- GONÇALVES, Bruna; SANTANA, Lucas; PELEGRINI, Patrícia. Micotoxinas: uma revisão sobre as principais doenças desencadeadas no organismo humano e animal. **Revista de Saúde da Fapciac**, v.4, n.1, p.1-12, 2017.
- IAMANAKA, Beatriz Thie; OLIVEIRA, Idjane Santana; TANIWAKI, Marta Hiromi. Micotoxinas em Alimentos. **Anais da Academia Pernambucana de Ciência Agronômica**, v. 7, n.1, p.138-161, 2010.
- IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-122. 2012. Disponível em: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/List_of_Classifications.pdf. Acesso em: 01 ago 2018.
- IMAMURA, Kely Braga; TONI, Jufner Celestino Vaz; BOCCHE, Maria Angélica Lopes; SOUZA, Davi Abdou de; GIANNONI, Juliana Audi. Incidência de aflatoxinas no amendoim (*Arachis hypogaea* L) cru em casca da região da Alta Paulista-SP, durante o período de 2011 a 2012. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v.73, n.2, p.178-187, 2014.
- JARDIM, Andrea Nunes Oliveira; CALDAS, Eloisa Dutra. Exposição Humana a Substâncias Químicas Potencialmente Tóxicas na Dieta e os Riscos para Saúde. **Quim. Nova**, v.32, n.7, p.1898-1909, 2009.
- KUBITZA, Fernando. Micotoxinas e Seus Efeitos Sobre os Peixes. **Panorama da Aquicultura**, v.20, n.121, p.14-23, 2010.
- LEWIS, James H. Doenças Hepáticas Causadas por Anestésicos, Toxinas e Preparações à Base de Ervas. In: FELDMAN, Mark; FRIEDMAN, Lawrence S.; BRANDT, Lawrence J. **Sleisenger e Fordtran Gastroenterologia e Doenças do Fígado**. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2014. Cap.87, p.1482-1493.
- MARCONI, Marina Andrade; LAKATOS, Eva Maria. **Fundamentos de Metodologia Científica**. 7° ed. São Paulo: Atlas, 2010. 297 p.
- MAZIERO, Maíke Tais; BERSOT, Luciano dos Santos. Micotoxinas em Alimentos Produzidos no Brasil. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, v.12, n.1, p.89-99, 2010.
- MESQUITA, Ana Bela; CORREIA, Ana Maria Ramalho. **Mestrados e Doutoramentos Estratégia para Elaboração de Trabalhos Científicos de Excelência**. ed.2. Porto: Vida Econômica, 2014. 318 p.
- MOTTA, Thiago Pereira; DUARTE, Keila Maria Roncato. ELISA na Detecção de Aflatoxinas em Alimentos. **PUBVET**, v.4, n.42, 2010.

- MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Microbiologia Médica**. 6ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 1072 p.
- NAGAI, Maria Aparecida. Oncogenes e Genes Supressores de Tumor. In: HOFF, Paulo Marcelo Gehm; KATZ, Artur; CHAMMAS, Roger; ODONE FILHO, Vicente; NOVIS, Yana Sarkis. Tratado de Oncologia. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2013. Cap.22, p.261-274.
- NEVES, Josyane Araújo; SILVA, Robson Alves da; OLIVEIRA, Lucilla Rabelo de; BATISTA, Rita Débora de Sá Rodrigues. Determinação da Presença de Aflatoxinas em Castanhas de Caju. **Ci. Agr. Eng.**, v.15, n.1, p. 39-44, 2009.
- OLIVEIRA, Letícia Silva Favretto de; KOLLER, Francisco Fernando de Castilho. Ocorrência de *Aspergillus* spp. e Aflatoxinas em amostras de Amendoim In Naruta e Paçoas. **REVISTA DE CIÊNCIAS AMBIENTAIS**, v.5, n.1, p.57-68, 2011.
- OLIVEIRA, Janaina Nicolau de; OLIVEIRA, Alessandra Valéria de; MENEGHELLO, Eline Ramos. Análise Molecular de espécies de *Aspergillus* contaminantes de uvas vendidas no comércio de Maringá PR. **Iniciação Científica CESUMAR**, v.15, n.2, p.157-163, 2013.
- PEREIRA, Kelly Cristina; SANTOS, Carlos Fernando dos. Micotoxinas e seu Potencial Carcinogênico. **Ensaio e Ciência – Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v.15, n.4, p.147-165, 2012.
- PAIXÃO, Carolina Schmaltz; SANTOS, Mônica de Oliveira; D'ÁVILA, Vanessa Guimarães de Freitas Cruvelo; TERNES, Yves Mauro Fernandes; SANTOS, Rodrigo da Silva. Polimorfismos Genéticos da Família Citocromo p450 e o Câncer. **SAÚDE e CIÊNCIA EM AÇÃO**, v.3, n.01, p.118-133, 2016.
- PIMENTA, Vanessa de Sousa Cruz; PRADO, Yandra Cassia Lobato do; SILVA, Danilo Rezende e; MACHADO, Patrícia Almeida; ARAÚJO, Eugênio Gonçalves de. Papel da Proteína p53 na Proliferação Neoplásica. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, v.9, n.17, p.1192-2007, 2013.
- PINHEIRO Roberta; STEFANON, Eliza Beti de Cassia. Presença de aflatoxinas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em cereais matinais adquiridos no comércio do município de Santa Maria - RS. Santa Maria. **Disciplinarum Scientia - Série: Ciências da Saúde**, v.14, n.1, p.39-45, 2013.
- RAOTA, Camila Suliani; GIOVANOLA, Marcelo. Análise Quantitativa de Aflatoxinas B1, B2, G1 e G2 em Ração para Aves de Corte por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detecção por Fluorescência. **SCIENTIA CUM INDUSTRIA**, v.4, n.3, p.148-153, 2016.
- ROCHA, José Cláudio Casali da. Noções Básicas de Oncogenética. In: HOFF, Paulo Marcelo Gehm; KATZ, Artur; CHAMMAS, Roger; ODONE FILHO, Vicente; NOVIS, Yana Sarkis. Tratado de Oncologia. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2013. Cap.7, p.77-82.
- SACRAMENTO, Tailane Ramo. Importância da Contaminação de Alimentos por Aflatoxinas para a Incidência de Câncer Hepático. **Revista Ciências Exatas e Naturais**, v.18, n.1, p.141-169, 2016.
- SAKATA, Renata Akemi Prieto; SABBAG, Sandra Papesky; MAIA, Janini Tatiane Lima Souza. Ocorrência de Aflatoxinas em Produtos Alimentícios e o Desenvolvimento de Enfermidades. **Centro Científico Conhecer**, v.7, n.13, p.1477-1498, 2011.
- SEBALD, Robson Alexandre; PIMENTA JUNIOR, Osvaldo Machado; CAVALCANTE, Rodrigo Robson; MILHOMENS, Kellen Kiara Barros; COLOMBO, Gustavo André. Efeitos do Tratamento de Sementes com Fungicidas Sobre a Produção e Sanidade de Grãos de Soja. **Tecnol. e Ciên. Agropec.**, v. 12, n. 5, p. 43-46, 2018.
- SILVA, Conceição Batista da; MARTINS, Jonh Dalton de Castro. Aflatoxina em Amendoim. **Revista Engenho**, v.9, p.103-120, 2014.
- SANTOS, Ana Fernandes; SILVA, Yasmim Martins; REZENDE, Cátia; JORDÃO, Christiane de Oliveira. Identificação de Fungos Toxigênicos e suas Respectivas Toxinas em Uvas Passas Escuras Comercializadas em Votuporanga-SP. **Revista Uniara**, v.18, n.1, p.179-188, 2015.
- SANTOS, Marcelo Carneiro; SOUSA, Roberto B.; OLIVEIRA, Sérgio Eduardo M.; LIMA, Keila S.C.; LIMA, Antônio Luiz S. Micotoxinas e seu Potencial como Agentes de Guerra. **Revista Virtual Química**, v.6, n.3, p.761-778, 2014.
- SOUZA, Daiane Ribeiro; SOUZA, Geovanna Arnaldo de; ARAUJO, Izael Francisco Brito de; PEREIRA, Lara Mota; BEZERRA, Vitória de Sá; MARQUES, Rosemarie Brandim. Efeitos Tóxicos dos Fungos nos Alimentos. **Revinter**, v.10, n.2, p.73-84, 2017.
- SHIBAMOTO, Takayuki; BJELDANES, Leonard F. **Introdução à toxicologia dos alimentos**. 2ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 320 p.
- SHUNDO, Luzia; NAVAS, Sandra Aparecida; RUVIERI, Valter; ALABURDA, Janete; LAMARDO, Leda Conceição Antonia; SABINO, Myrna. Aflatoxinas em amendoim: melhoria da qualidade e programas de controle. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v.69, n.4, p.567-70, 2010.
- TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. ed.10. Porto Alegre: Artmed, 2012. 934 p.
- VIOLA, João Paulo B.; MOGNOL, Giuliana P. Fatores de Transcrição e Controle da Expressão Gênica. In: HOFF, Paulo Marcelo Gehm; KATZ, Artur; CHAMMAS, Roger; ODONE FILHO, Vicente; NOVIS, Yana Sarkis. Tratado de Oncologia. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2013. Cap.19, p. 217-230