



**Exposição a micotoxinas: os desafios da avaliação de impacto  
na saúde**

Mestrado em Promoção da Saúde

**Evelyn De Cândia Pereira**

**MAIO 2024**



## **Exposição a micotoxinas: os desafios da avaliação de impacto na saúde**

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Promoção da Saúde, realizada sob a orientação científica de Doutora Carla Martins

**Maio 2024**

### **Dedicatória**

Dedico este trabalho aos meus pais, Gilson e Mônica, pelo incentivo, dedicação, apoio, confiança, carinho, ensinamentos, paciência e compreensão. Vocês foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

## **Agradecimentos**

À minha orientadora Doutora Carla Martins, pela atenção, confiança, ajuda e incentivo para a realização e conclusão este trabalho.

Aos professores do Curso de Mestrado em Promoção da Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública, pelos ensinamentos, suporte e dedicação durante todo o curso de mestrado.

À minha família, pela presença nos momentos difíceis, por todo apoio, confiança e carinho que me dão desde sempre.

Ao meu marido Lucas, pela compreensão, pelo apoio emocional, pela positividade e todo o incentivo. Obrigada por estar sempre presente.

Ao meu irmão Diego, por todo o suporte, troca de ideias e por compartilhar os melhores momentos da vida.

Aos colegas de curso, companheiros nessa jornada, que estiveram presentes compartilhando experiências, horas de estudo, dificuldades e alegrias.

À todos que diretamente ou indiretamente me auxiliaram durante esse caminho.

## Resumo

**Introdução:** As micotoxinas, principalmente a aflatoxina B<sub>1</sub>, são contaminantes químicos alimentares relevantes em termos de toxicidade, apresentando diversos efeitos para a saúde, sendo uma preocupação numa perspectiva da saúde pública. Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto em saúde decorrente da exposição humana a micotoxinas.

**Métodos:** Realizou-se uma pesquisa bibliográfica para obter dados sobre a ocorrência em alimentos, a exposição humana às micotoxinas e o impacto na saúde, identificando as lacunas existentes na evidência científica disponível. Elaborou-se um estudo de caso para analisar o impacto da exposição a aflatoxinas associada ao consumo de produtos à base de amendoim no Brasil, avaliado pelo desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) e estimativa do número de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY).

**Resultados:** Foram analisadas 18 referências bibliográficas e foram resumidas as incertezas e limitações. A média do número de casos de CHC estimados foi de 0,0008 para adolescentes, para adultos 0,0003, para idosos, 0,0005, para homens 0,0005 e para mulheres 0,0005 casos por 100.000 indivíduos. Em média foram estimados 0,004 DALY, 0,002 DALY, 0,002 DALY, 0,003 DALY e 0,05 DALY por 100.000 habitantes, para os mesmos grupos, respetivamente.

**Conclusões:** O presente estudo permitiu identificar as limitações que contribuem para as incertezas na avaliação de impacto em saúde. Apesar de o impacto em saúde resultante do estudo de caso ser reduzido, é importante que existam estratégias de controlo de contaminação por aflatoxinas e sejam reforçadas continuamente como medida de prevenção de doença e promoção da saúde.

**Palavras-chave:** micotoxinas, aflatoxinas, carcinoma hepatocelular, DALYs, avaliação do risco.

## **Abstract**

**Introduction:** Mycotoxins, mainly aflatoxin B1, are among the most relevant chemical contaminants in terms of toxicity, causing several health effects and being a concern from a public health perspective. This study aimed to evaluate the health impact of human exposure to mycotoxins.

**Methods:** A review was carried out to obtain data about their occurrence in food, human exposure to mycotoxins and their impact on health, identifying gaps in the available scientific evidence. A case study was designed to analyze the impact of exposure to aflatoxins associated with the consumption of peanut products in Brazil, assessed by the development of hepatocellular carcinoma (HCC) and estimation of the number of disability-adjusted life years (DALY).

**Results:** 18 references were included in this review and the uncertainties and limitations were summarized. The average number of estimated HCC cases was 0.0008 for adolescents, for adults 0.0003, for the elderly 0.0005, for men 0.0005 and for women 0.0005 cases per 100,000 individuals. On average, 0.004 DALY, 0.002 DALY, 0.002 DALY, 0.003 DALY and 0.05 DALY per 100,000 inhabitants were estimated for the same groups, respectively.

**Conclusions:** The present study made possible to identify the limitations that are relevant to the uncertainties in health impact assessment. Although the health impact resulting from the case study was reduced, it is important that strategies exist to control aflatoxins contamination and are continually reinforced as a measure to prevent disease and promote health.

**Keywords:** mycotoxins, aflatoxins, hepatocellular carcinoma, DALYs, risk assessment.

## Lista de Figuras

Figura 1 – Abordagem baseada na metodologia da avaliação de risco para estimar o número de casos de CHC e número de DALYs por 100 000 habitantes.....	23
Figura 2 - Número de DALYs por 100 000 habitantes (média e máximo) de carcinoma hepatocelular associado à exposição a aflatoxinas para adolescentes, adultos, idosos, homens e mulheres.....	33

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Limites máximos tolerados para micotoxinas em alimentos do Brasil.....	11
Tabela 2 - Teores máximos de certos contaminantes presentes nos géneros alimentícios da União Europeia.....	12
Tabela 3 - Fontes de informação consideradas.....	23
Tabela 4 - Incertezas e limitações dos artigos seleccionados, divididos por zonas geográficas.....	26
Tabela 5 - Avaliação da exposição às aflatoxinas: cálculo da ingestão diária provável (IDP) (ng/kg pc/dia).....	32
Tabela 6 - Número de casos extra de CHC e Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALYs) associados à exposição a aflatoxinas por consumo de produtos de amendoim.....	34

## Lista de Tabelas do Anexo

Tabela i - Visão geral dos estudos de estimativa de carga de doença por fatores de risco ambientais.....	47
Tabela ii - Frequencia de consumo alimentar, consumo alimentar médio per capita e percentual de consumo fora do domicílio, por sexo, segundo os alimentos e preparações - Brasil - período 2017-2018.....	55
Tabela iii - Frequência de consumo alimentar, consumo alimentar médio per capita e percentual de consumo fora do domicílio dos adolescentes, adultos e idosos, segundo os alimentos e preparações - Brasil - período 2017-2018.....	55
Tabela iv – Aflatoxinas em produtos à base de amendoim no Brasil.....	56
Tabela v - Avaliação da exposição, número de casos extra de CHC e anos de vida ajustados por incapacidade para a população brasileira atribuíveis à exposição a aflatoxinas por consumo de amendoim.....	57

## Lista de abreviaturas

AFB1	Aflatoxina B <sub>1</sub>
AFG1	Aflatoxina G <sub>1</sub>
AFG2	Aflatoxina G <sub>2</sub>
AFM1	Aflatoxina M <sub>1</sub>
ATA	Aleucia tóxica alimentar
CHC	Carcinoma hepatocelular
DALY	Anos de Vida Ajustados pela Incapacidade ( <i>Disability-Adjusted Life Years</i> , em inglês)
DON	Desoxinivalenol
DTA	Doenças transmitidas por alimentos
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i> , em inglês
FDR	função de dose-resposta
HBsAg-negativo	Negativo para o vírus da hepatite B
HBsAg-positivo	Positivo para o vírus da hepatite B
IDP	Ingestão diária provável
LMT	Limites máximos tolerados
NIV	Nivalenol
OTA	Ocratoxina A
PAT	Patulina
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
YLD	Anos vividos com incapacidade ( <i>Years Lived with Disability</i> , em inglês)
YLL	Anos de vida perdidos por mortalidade ( <i>Years of Life Lost</i> , em inglês)
ZEN	Zearalenona

## Índice

1. Introdução.....	3
2. Revisão de Literatura.....	7
2.1 Micotoxinas .....	7
2.1.1 Características gerais .....	8
2.1.2 Regulamentação aplicável (Brasil e Europa).....	11
2.1.3 Vias de exposição humana .....	12
2.2 Aflatoxinas.....	13
2.2.1 Exposição a aflatoxinas (Brasil e Europa) .....	14
2.3 Potenciais efeitos na saúde humana .....	16
3. Hipótese e Objetivos.....	19
3.1 Hipótese .....	19
3.2 Objetivos .....	19
3.2.1 Objetivo principal .....	19
3.2.2 Objetivos específicos .....	19
4. Metodologia .....	21
4.1 Desenho do estudo e recolha de dados .....	21
4.2 Critérios de elegibilidade .....	21
4.3 Primeira etapa de seleção: avaliação de conteúdo do título e resumo .....	21
4.4 Segunda etapa de seleção: avaliação de conteúdo do texto completo.....	21
4.5 Extração e análise dos dados.....	22
4.6 Estudo de caso - Avaliação da exposição e carga da doença associada no Brasil por consumo de produtos à base de amendoim.....	22
5. Resultados e Discussão.....	25
5.1 Etapas de seleção e análise dos dados .....	25
5.2 Estudo de caso - Avaliação da exposição e carga da doença associada no Brasil por consumo de produtos à base de amendoim.....	31
5.3 Pontos fortes e limitações .....	36
6. Conclusões.....	39
7. Referências.....	41
8. Anexo I .....	47



## 1. Introdução

A saúde humana é determinada por uma combinação entre genética, fisiologia, ambiente físico e segurança, e qualidade dos alimentos e da água. Os fatores sociais, económicos, culturais e políticos impactam esses elementos com papéis importantes na saúde humana em geral (Eskola *et al.*, 2020).

A alimentação consiste numa das atividades mais importantes na vida humana. No entanto, a dieta não pode ser reduzida somente aos aspetos biológicos ou aos aspetos culturais, uma vez que é vital ao mesmo tempo para o organismo humano individual e para a construção e manutenção das relações sociais. Relaciona-se com a identidade social das pessoas, o prazer proporcionado pela alimentação e influencia o bem-estar e a boa saúde (Brasil. Ministério da Saúde, 2014; Nordström *et al.*, 2013). Por outro lado, os alimentos são uma importante fonte de exposição a diferentes ingredientes ou aditivos alimentares adicionados intencionalmente, bem como a substâncias presentes não intencionalmente, podendo ser um veículo de compostos prejudiciais e contaminantes químicos (Vettorazzi e López De Cerain, 2016).

O que e quanto os consumidores comem depende das necessidades individuais (por exemplo, idade, sexo, atividade física e estilo de vida), antecedentes culturais, disponibilidade dos alimentos e hábitos alimentares. Como os alimentos incluídos nas dietas diárias são altamente variáveis, a exposição a diferentes produtos químicos alimentares varia muito. A cada dia, os consumidores são expostos a uma grande mistura de substâncias químicas, sejam elas benéficas ou não (Eskola *et al.*, 2020).

As substâncias químicas perigosas têm propriedades tóxicas intrínsecas que potencialmente podem prejudicar a saúde humana. Embora possam induzir efeitos tóxicos, como efeitos cancerígenos, hepato e neurotóxicos, essas substâncias químicas têm diferentes potências toxicológicas, sendo algumas muito mais potentes do que outras (Eskola *et al.*, 2020).

Dentre os contaminantes químicos alimentares, as micotoxinas estão entre os de maior importância. São toxinas naturais, metabolitos secundários de fungos de diferentes espécies dos géneros *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Claviceps* e *Alternaria*, e um dos grupos de contaminantes mais relevantes em termos de toxicidade crónica pois apresentam diversos efeitos agudos e crónicos para a saúde, constituindo uma preocupação do ponto de vista da saúde pública e da economia (Bennett e Klich, 2003; Vettorazzi e López De Cerain, 2016). Diversos efeitos considerados prejudiciais à saúde humana e animal são atribuídos às micotoxinas, incluindo carcinogénicos, mutagénicos,

teratogénicos, citotóxicos, neurotóxicos, nefrotóxicos, imunossupressores e estrogénicos (Wu, Groopman e Pestka, 2014).

Estas toxinas estão distribuídas mundialmente e podem entrar na cadeia alimentar através da infecção fúngica em diferentes fases, nomeadamente na produção, colheita, armazenamento e processamento, e podem afetar a saúde humana ao serem consumidos direta ou indiretamente se as culturas forem usadas para alimentar o gado (Schatzmayr e Streit, 2013). Os principais produtos contaminados são cereais e alimentos à base de cereais, rações, frutas secas, frutas e legumes, sucos e vinho, ervas e especiarias, nozes e sementes, café e cacau. Além disso, algumas micotoxinas ou metabolitos foram encontrados em produtos de origem animal, como carne e leite (Vettorazzi e López De Cerain, 2016).

Como os alimentos são consumidos diariamente ao longo de nossa vida, é necessário identificar e controlar todas as substâncias químicas que ocorrem em altas ou baixas doses nos alimentos, intencionalmente ou não. Os efeitos carcinogénicos ou potenciais carcinogénicos dos produtos químicos presentes nos alimentos são uma das principais prioridades de investigação na área da toxicologia em todo o mundo (Vettorazzi e López De Cerain, 2016).

Em muitos países de baixa renda, as micotoxinas afetam alimentos básicos, incluindo amendoim, milho, outros cereais e nozes, de modo que a exposição é contínua e geralmente em níveis elevados. É nessas mesmas regiões que as práticas agrícolas e a regulamentação para controlar a exposição humana às micotoxinas são as menos adaptadas para tal (Wild e Gong, 2010).

Apesar de se estimar uma exposição abrangente a micotoxinas a nível mundial, ainda são relevantes os desafios colocados na avaliação do impacto em saúde. Estes desafios estão relacionados com a ausência de dados como a ocorrência das micotoxinas nos alimentos e a exposição a estes alimentos, bem como dados epidemiológicos, que permitam estabelecer relações de causalidade entre a exposição e o efeito na saúde com reduzida incerteza (Martins *et al.*, 2019; Wild e Gong, 2010).

Visto isso, considerando o grande potencial de causar danos à saúde humana evidentemente comprovado, tendo conhecimento sobre a real exposição humana através dos alimentos e sabendo da existência de lacunas de dados, é de extrema importância dar prioridade e continuidade nos estudos sobre a avaliação do impacto em saúde das micotoxinas, a fim de proteger a população humana.

A redução da carga de doença associada depende de compromisso político e de estratégias de intervenção eficazes focadas nos problemas de segurança alimentar,

sendo este mais um motivo para a continuidade dos estudos acerca deste tema, pois os resultados das pesquisas poderão fornecer evidências científicas necessárias para uma melhor e mais eficiente alocação de recursos e estabelecimento de políticas programas e medidas de prevenção, intervenção e controlo, assegurando a participação ativa de todos os sectores e da sociedade para a implementação de ações de promoção da saúde, além do apoio à criação de programas educacionais de boas práticas agrícolas a fim de reduzir a exposição às micotoxinas.

Neste sentido, a implementação de políticas, programas e ações requer um esforço em todos os níveis da sociedade, em termos de consciencialização e educação. É necessário que o valor dessas intervenções seja reconhecido, tanto economicamente dentro das práticas agrícolas quanto através de melhorias de saúde, além de que as informações divulgadas precisam ser adequadas e acessíveis a todos. Avaliar o impacto em saúde pode auxiliar no desenvolvimento de sistemas de segurança alimentar baseados no risco, identificar lacunas de dados e estabelecer prioridades para o desenvolvimento de políticas envolvendo stakeholders que podem ajudar a melhorar a segurança alimentar.

Este estudo está alinhado com os objetivos de desenvolvimento sustentável número 2 (erradicar a fome, alcançar a segurança alimentar, melhorar a nutrição e promover a agricultura sustentável) e número 3 (garantir o acesso à saúde de qualidade e promover o bem-estar para todos, em todas as idades), visto que o tema abordado contribui para as discussões em torno da segurança alimentar, saúde e bem-estar da população e mortalidade global e reforça a capacidade para redução e gestão de riscos de saúde. A presente dissertação pretende assim avaliar os desafios ainda atualmente existentes na avaliação do impacto das micotoxinas, em particular aflatoxina B<sub>1</sub>, na saúde humana, bem como desenvolver um estudo de caso dedicado ao consumo de produtos à base de amendoim pela população do Brasil e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Este trabalho de investigação foi desenvolvido no âmbito do projeto PARC (Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals), financiado pelo programa Horizonte Europa, e do qual a Escola Nacional de Saúde Pública é parceira.



## 2. Revisão de Literatura

### 2.1 Micotoxinas

As micotoxinas são compostos tóxicos produzidos naturalmente como metabolitos secundários por certos fungos que produzem bolores, os quais crescem em diversos alimentos, como cereais, frutas secas, nozes, sementes, café, cacau e especiarias. Algumas micotoxinas foram encontradas em produtos de origem animal como carne e leite (European Commission e Directorate-General for Health and Consumers, 2013; Vettorazzi e López De Cerain, 2016). São produzidos principalmente por diferentes espécies dos géneros *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Claviceps* e *Alternaria*. Várias centenas de micotoxinas diferentes foram identificadas, mas as micotoxinas mais comumente observadas que representam uma preocupação para a saúde humana e para a saúde animal incluem aflatoxinas (produzidas por espécies de *Aspergillus*), ocratoxina A (OTA) (produzida por *Aspergillus* e *Penicillium*), patulina (PAT) (produzida principalmente por *Aspergillus*, *Penicillium* e *Byssoschlamys*), fumonisinas, zearalenona (ZEN), nivalenol (NIV), desoxinivalenol (DON) (produzidas principalmente por espécies do género *Fusarium*) (Vettorazzi e López De Cerain, 2016; WHO, 2023).

O crescimento de fungos pode ocorrer antes ou depois da colheita, durante o armazenamento, muitas vezes quando os alimentos encontram-se em condições quentes e húmidas. Às vezes, as culturas ficam contaminadas ainda no campo antes da colheita, onde geralmente está associada ao estresse hídrico. No armazenamento, geralmente as variáveis mais importantes são o teor de humidade do substrato e a humidade relativa do ambiente. A maioria das micotoxinas são quimicamente estáveis e sobrevivem ao processamento de alimentos. Os bolores podem crescer numa ampla gama de temperaturas e, em geral, a taxa de crescimento do bolor diminuirá com a diminuição da temperatura e da água disponível (Bennett e Klich, 2003; FAO/IAEA, 2001; WHO, 2023).

É importante notar que o fungo que produz micotoxinas pode crescer numa variedade de culturas e alimentos diferentes e pode penetrar profundamente nos alimentos e não crescer apenas na superfície. O fungo geralmente não cresce em alimentos devidamente secos e armazenados, pelo que a secagem eficiente dos produtos e a manutenção do estado seco, ou armazenamento adequado, é uma medida eficaz contra o crescimento de fungo e a produção de micotoxinas (WHO, 2023). De modo geral, é mais provável que a exposição a micotoxinas ocorra em partes do mundo onde são comuns métodos inadequados de manipulação e armazenamento de alimentos, onde a desnutrição é um problema e onde a regulamentação é escassa para proteger as populações expostas. No entanto, prevê-se também que as alterações climáticas

alterarão as distribuições geográficas dos fungos produtores de micotoxinas e, conseqüentemente, os padrões de ocorrência de micotoxinas no mundo (Battilani *et al.*, 2016; Eskola *et al.*, 2020; FAO, 2022; WHO, 2023).

Os efeitos de algumas micotoxinas de origem alimentar são agudos, com sintomas de doença grave aparecendo rapidamente após o consumo de produtos alimentares contaminados com micotoxinas em concentração elevada. Outras micotoxinas que ocorrem nos alimentos têm sido associadas a efeitos a longo prazo na saúde, incluindo a indução de câncros e deficiência imunológica. São atribuídos às micotoxinas diversos efeitos considerados prejudiciais à saúde humana e animal, incluindo carcinogênicos, mutagênicos, teratogênicos, citotóxicos, neurotóxicos, nefrotóxicos, imunossupressores e estrogênicos (IARC, 2020; WHO, 2023; Wu, Groopman e Pestka, 2014).

Deste modo, as micotoxinas têm atraído a atenção mundial não só devido ao seu impacto observado na saúde humana, mas também devido às perdas econômicas resultantes dos alimentos contaminados.

#### 2.1.1 Características gerais

As aflatoxinas estão entre as micotoxinas mais potencialmente carcinogênicas e são produzidas por certos fungos (*Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*) que crescem no solo, na vegetação em decomposição, no feno e nos grãos. As culturas frequentemente afetadas por *Aspergillus spp.* incluem cereais (milho, sorgo, trigo e arroz), oleaginosas (sementes de soja, amendoim, girassol e algodão), especiarias (pimentão, pimenta preta, coentro, cúrcuma e gengibre) e frutos secos (pistache, amêndoa, noz, coco e Castanha do Brasil). As toxinas também podem ser encontradas no leite de animais alimentados com rações contaminadas, na forma de aflatoxina M<sub>1</sub> (WHO, 2023). Os fungos produtores de aflatoxinas são encontrados em áreas com clima quente e úmido e os alimentos que contêm aflatoxinas são resultado da contaminação fúngica pré e pós-colheita. Prevê-se que as alterações climáticas tenham impacto na presença de aflatoxinas nos alimentos na Europa. Os estudos epidemiológicos notificados desde 2006 contribuiriam abundantemente com a evidência de que a exposição à aflatoxina está associada a um risco de desenvolvimento de CHC, com um risco mais elevado para pessoas infectadas pelo vírus da hepatite B (VHB) ou pelo vírus da hepatite C (VHC) (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2020a).

A ocratoxina A é produzida por diversas espécies de *Aspergillus* e *Penicillium* e é uma micotoxina comum que contamina produtos alimentares, tais como cereais e produtos

à base de cereais, grãos de café, cacau, uvas passas, vinho e sumo de uva, e especiarias. É conhecida por causar uma série de efeitos tóxicos em espécies animais. (WHO, 2023). Os efeitos mais críticos da exposição à OTA ocorrem no rim, sendo o porco a espécie mais suscetível. Em ratos, foram observados tumores renais em ambos os sexos, sendo os machos mais sensíveis. Em camundongos, foram observados tumores hepáticos e renais em ambos os sexos (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2020b). Contrariamente à evidência clara de toxicidade renal e cancro renal devido à exposição à ocratoxina A em animais, esta associação em humanos ainda não é clara, não é possível estabelecer uma ligação causal entre a exposição à OTA e efeitos adversos em humanos, apesar de que possíveis associações entre exposição à OTA e doenças renais, de bexiga ou cancro hepatocelular foram investigadas em estudos epidemiológicos utilizando desenhos transversais (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2020b; WHO, 2023).

A PAT é uma micotoxina produzida por uma variedade de fungos, particularmente *Aspergillus*, *Penicillium* e *Byssochlamys*. Hoje em dia, *Penicillium expansum*, o bolor azul que causa a podridão de maçãs, peras, cerejas e outras frutas, é reconhecido como um dos agressores mais comuns na contaminação por patulina. Frequentemente encontrada em maçãs podres e produtos de maçã, a patulina também pode ocorrer em várias frutas mofadas, grãos e outros alimentos. As principais fontes de patulina na dieta humana são maçãs e sumo de maçã não fermentado feito de frutas afetadas, embora não sobreviva à fermentação em produtos de cidra. A patulina é considerada genotóxica, mas ainda não foi demonstrado seu potencial carcinogénico. Os sintomas agudos em animais incluem danos no fígado, baço e rins e toxicidade para o sistema imunológico. Para humanos, foram relatados náuseas, distúrbios gastrointestinais e vômitos (Bennett e Klich, 2003; WHO, 2023).

Os fungos *Fusarium* são comuns ao solo e produzem uma variedade de toxinas diferentes, incluindo tricotecenos como desoxinivalenol, nivalenol e toxinas T-2 e HT-2, bem como zearalenona e fumonisinas. A formação de fungos e toxinas ocorre numa variedade de diferentes culturas de cereais. Por exemplo, tanto DON como ZEN são frequentemente associados ao trigo, as toxinas T-2 e HT-2 à aveia e as fumonisinas em milho (WHO, 2023).

A DON é provavelmente a micotoxina do *Fusarium* de maior ocorrência, contaminando uma variedade de cereais (trigo, milho, centeio, cevada, aveia e arroz), especialmente milho e trigo, em climas temperados (EFSA, 2014; WHO, 2023). Em animais, DON possui uma ampla gama de toxicidades comprovadas, incluindo recusa de alimentação, diminuição do ganho de peso, gastroenterite, cardiotoxicidade, teratogenicidade e

imunotoxicidade (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2017a). Em humanos, pode causar intoxicação aguda, onde a toxicidade gastrointestinal grave é o sintoma principal, mas os efeitos da exposição humana crónica são desconhecidos (Eskola *et al.*, 2020; IARC, 2020). Os principais efeitos da exposição dietética de animais a longo prazo à DON são supressão do ganho de peso, anorexia e alteração da eficiência nutricional (EFSA, 2013).

A ZEN é uma micotoxina amplamente distribuída, encontrado em cereais como trigo, cevada, sorgo e centeio, e em particular no milho em climas húmidos e frios, mas também pode ocorrer como contaminante pós-colheita, ocorrendo em vários países do mundo (EFSA, 2014). Embora seja principalmente um contaminante de campo, a produção de toxinas também pode ocorrer sob más condições de armazenamento (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain, 2011). Não foi concluída nenhuma ligação definitiva quanto à sua carcinogenicidade em humanos, embora tenha sido demonstrado que a ZEN tem efeitos hormonais e estrogénicos e pode causar infertilidade em níveis elevados de ingestão, particularmente em porcos. A principal atividade biológica é a estrogénica, ou seja, a capacidade de agir como a hormona sexual esteróide endógena, estrogénio (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain, 2011; EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2017b; WHO, 2023).

A toxina T-2 é produzida em cereais em muitas partes do mundo e está particularmente associada ao tempo húmido prolongado na colheita. A sua exposição crónica induz toxicidade geral, hematotoxicidade e imunotoxicidade e vómitos de alta exposição em animais. É a causa provável da aleucia tóxica alimentar (ATA). Os sintomas da ATA incluíam febre, vómitos, inflamação aguda do tracto alimentar e uma variedade de anomalias sanguíneas. A toxina T-2 é responsável por surtos de doenças hemorrágicas em animais e está associada à formação de lesões orais e efeitos neurotóxicos em aves (Bennett e Klich, 2003; Eskola *et al.*, 2020; FAO/IAEA, 2001).

As fumonisinas são um grupo de micotoxinas recentemente caracterizadas produzidas por *F. moniliforme*, um fungo que ocorre em todo o mundo e é frequentemente encontrado no milho. A fumonisina B<sub>1</sub> foi relatada em milho (e produtos derivados do milho) de uma variedade de regiões agroclimáticas, incluindo EUA, Canadá, Uruguai, Brasil, África do Sul, Áustria, Itália e França. As toxinas ocorrem especialmente quando o milho é cultivado em condições quentes e secas. Estudos indicam um possível papel no câncer de esôfago e em defeitos do tubo neural, embora nenhuma conclusão definitiva possa ser desenhada atualmente e estas substâncias estão classificadas como grupo 2B (provavelmente cancerígeno) (FAO/IAEA, 2001; IARC, 2020; WHO, 2023).

## 2.1.2 Regulamentação aplicável (Brasil e Europa)

No Brasil, através da Instrução Normativa nº 160, de 1 de julho de 2022 (INSTRUÇÃO NORMATIVA n.º 160/2022), são estabelecidos os limites máximos tolerados (LMT) de contaminantes em alimentos. Dentre estes, encontram-se descritos os limites máximos para as micotoxinas em alimentos (Somatório da aflatoxinas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub>, aflatoxina M<sub>1</sub>, DON, fumonisinas (B<sub>1</sub> + B<sub>2</sub>), OTA, patulina e ZEN. Na tabela 1 resumem-se alguns dos limites máximos tolerados para cereais e derivados, amendoim, castanha-do-Brasil e milho, no que diz respeito ao somatório das aflatoxinas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub>.

Tabela 1 - Limites máximos tolerados para micotoxinas em alimentos do Brasil

2.2 Aflatoxinas B <sub>1</sub> + B <sub>2</sub> + G <sub>1</sub> + G <sub>2</sub>	
Alimentos ou categorias de alimentos	Limite Máximo Tolerado (µg/kg)
Amendoim com casca, descascado, cru ou tostado, pasta de amendoim ou manteiga de amendoim	20
Castanha-do-Brasil com casca para consumo direto	20
Castanha-do-Brasil sem casca para consumo direto	10
Castanha-do-Brasil sem casca para processamento posterior	15
Castanhas, exceto Castanha-do-Brasil, incluindo nozes, pistaches, avelãs e amêndoas	10
Cereais e produtos de cereais, exceto milho e derivados, incluindo cevada maltada	5
Milho, milho em grão inteiro, partido, amassado ou moído, farinhas ou sêmolos de milho	20

Fonte: INSTRUÇÃO NORMATIVA No 160/2022 – Diário Oficial da União, nº 126, de 6 de julho de 2022. Sec. 1 227.

A União Europeia, como uma das medidas aplicadas para minimizar a presença de aflatoxinas em diferentes alimentos, descreve o teor total de aflatoxinas dos alimentos (aflatoxina B<sub>1</sub>, somatório da aflatoxinas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub>, aflatoxina M<sub>1</sub>, OTA, patulina, DON, ZEN, fumonisinas e citrinina) através do Regulamento (eu) 2023/915 da Comissão Europeia de 25 de abril de 2023 relativo aos teores máximos de certos contaminantes presentes nos géneros alimentícios (REGULAMENTO (UE) 2023/915). Alguns exemplos de teores máximos atualizados de aflatoxinas para amendoins, amêndoas,

pistácios, avelãs, castanhas-do-brasil e outras sementes, cereais e derivados, milho e arroz estão resumidos na tabela 2 abaixo, no que diz respeito ao teor individual da aflatoxina B1 e ao somatório da aflatoxinas B1, B2, G1 e G2.

Tabela 2 - Teores máximos de certos contaminantes presentes nos géneros alimentícios da União Europeia

1		Micotoxinas	
1.1	Aflatoxinas	Teor máximo (µg/kg)	
		B1	Soma de B1, B2, G1 e G2
1.1.4	Amendoins e outras sementes de oleaginosas, destinados a serem submetidos a triagem ou a outro tratamento físico antes da colocação no mercado para o consumidor final ou para utilização como ingrediente em géneros alimentícios	8,0	15,0
1.1.5	Amendoins e outras sementes de oleaginosas utilizados como único ingrediente ou produtos transformados a partir de amendoins e outras sementes de oleaginosas, colocados no mercado para o consumidor final ou para utilização como ingrediente em géneros alimentícios	2,0	4,0
1.1.8	Amêndoas, pistácios e caroços de alperce, destinados a serem submetidos a triagem ou a outro tratamento físico antes da colocação no mercado para o consumidor final ou para utilização como ingrediente em géneros alimentícios	12,0	15,0
1.1.9	Amêndoas, pistácios e caroços de alperce, colocados no mercado para o consumidor final ou para utilização como ingrediente em géneros alimentícios	8,0	10,0
1.1.10	Avelãs e castanhas-do-brasil destinadas a serem submetidas a triagem ou a outro tratamento físico antes da colocação no mercado para o consumidor final ou para utilização como ingrediente em géneros alimentícios	8,0	15,0
1.1.11	Avelãs e castanhas-do-brasil, colocadas no mercado para o consumidor final ou para utilização como ingrediente em géneros alimentícios	5,0	10,0
1.1.12	Cereais e produtos derivados de cereais	2,0	4,0
1.1.13	Milho e arroz destinados a serem submetidos a triagem ou a outro tratamento físico antes da colocação no mercado para o consumidor final ou para utilização como ingrediente em géneros alimentícios	5,0	10,0

Fonte: REGULAMENTO (UE) 2023/915 de 23-04-25. JO L 119 5-5-2023. 103–120.

### 2.1.3 Vias de exposição humana

A via de exposição humana às micotoxinas mais comum é através da ingestão de alimentos contaminados. No entanto, também pode ocorrer o contato da pele com substratos infestados de fungo, a inalação de toxinas transmitidas por esporos ou ocorrer indiretamente através do consumo de alimentos derivados de animais que

consumiram alimentos/rações contaminados, em particular leite (Bennett e Klich, 2003; WHO, 2023).

A exposição é maior quando esses alimentos são básicos e comumente consumidos no dia a dia, como milho, amendoim ou vários outros cereais. A exposição a metabolitos das micotoxinas pode ocorrer também através do consumo de leite e produtos lácteos contaminados, quando animais destinados à produção leiteira consomem ração contaminada com aflatoxina, e o metabolito aflatoxina M<sub>1</sub> é excretado no leite ocorrendo assim a exposição de forma indireta (IARC, 2020; Liu e Wu, 2010; Strosnider *et al.*, 2006).

Pesquisas demonstraram que a exposição ocupacional crônica ao *Aspergillus flavus* resultou numa elevação significativa das concentrações séricas de AFB<sub>1</sub>/Albumina em trabalhadores expostos ao pó de farinha de trigo e da concentração na urina de AFM<sub>1</sub> em trabalhadores têxteis expostos ao pó de algodão (Saad-Hussein *et al.*, 2012, 2014).

Após a exposição (por ingestão, inalação ou contato com a pele), a toxicidade de uma micotoxina é determinada por uma sequência de eventos relacionados com a toxicocinética e a toxicodinâmica da toxina e seus metabolitos (FAO/IAEA, 2001).

## 2.2 Aflatoxinas

As aflatoxinas são um grupo de aproximadamente 20 metabolitos fúngicos. As quatro principais aflatoxinas que ocorrem naturalmente são conhecidas como B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>), B<sub>2</sub> (AFB<sub>2</sub>), G<sub>1</sub> (AFG<sub>1</sub>) e G<sub>2</sub> (AFG<sub>2</sub>). As aflatoxinas B<sub>2</sub> e G<sub>2</sub> são os di-hidro-derivados dos compostos originais B<sub>1</sub> e G<sub>1</sub>. As aflatoxinas M<sub>1</sub> (AFM<sub>1</sub>) e M<sub>2</sub> (AFM<sub>2</sub>), são os produtos de hidroxilação de AFB<sub>1</sub> e AFB<sub>2</sub>, respectivamente, que ocorrem no leite. Destas seis aflatoxinas, a aflatoxina B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) é o carcinógeno químico hepático de ocorrência natural mais potente (em algumas espécies) conhecido e a mais frequentemente presente em amostras contaminadas. As aflatoxinas B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub> geralmente não são detetadas na ausência de aflatoxina B<sub>1</sub> e a maior parte dos dados toxicológicos diz respeito à aflatoxina B<sub>1</sub>. Esta distinção entre o tipo de exposição à aflatoxina sob consideração é importante, mas é raramente considerado, especialmente quando se estuda efeitos adversos à saúde (IARC, 2020; JECFA. WHO, 1998; Liu e Wu, 2010).

A AFB<sub>1</sub> é absorvida no intestino delgado e distribuída ao fígado, onde sofre metabolismo de primeira passagem. A AFB<sub>1</sub> e os metabolitos são excretados por via fecal e urinária. A percentagem excretada por ambas as vias varia de acordo com a espécie. Em estudos de curto prazo (7–90 dias), a AFB<sub>1</sub> teve múltiplos efeitos negativos em roedores, incluindo inibição do crescimento normal, danos no fígado e nos rins, bem como

alterações sustentadas na microbiota intestinal. A AFB<sub>1</sub> afeta parâmetros reprodutivos e de desenvolvimento e podem produzir um efeito imunotóxico em roedores (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2020a).

As aflatoxinas foram classificadas como carcinogênicas do Grupo 1 pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC, *International Agency for Research on Cancer*, em inglês) e demonstraram carcinogenicidade em muitas espécies animais, incluindo alguns roedores, primatas e peixes (IARC, 2020; JECFA. WHO, 1998; Liu e Wu, 2010).

A exposição por via alimentar à aflatoxina é considerada um fator de risco significativo para carcinoma hepatocelular (CHC) ou cancro de fígado. O CHC é o quinto cancro mais comum em homens e o nono cancro mais comum em mulheres e é a segunda causa mais comum de morte por cancro em todo o mundo, estimada por ter sido a responsável por quase 746.000 mortes em 2012 (9,1% de todas as mortes por câncer naquele ano) (Gibb *et al.*, 2015; IARC e WHO, 2016; Wild e Gong, 2010).

### 2.2.1 Exposição a aflatoxinas (Brasil e Europa)

A contaminação de alimentos por aflatoxinas vem sendo relatada em diversos estudos ao redor do mundo. No Brasil, um estudo estimou a ingestão diária de aflatoxinas provenientes de produtos de amendoim consumidos pela população do Estado do Paraná (Brasil), onde foram coletadas 100 amostras de produtos de amendoim entre julho de 2006 e abril de 2007. Os resultados demonstraram que 50% dos produtos derivados de amendoim estavam contaminados por aflatoxinas (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub>) em concentrações variando de 0,5 a 113 ng/g, com 13 amostras com níveis acima de 20 ng/g (concentração máxima admissível pela regulamentação vigente). A ingestão diária provável estimada (IDP) para aflatoxina B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) variou de 0,6 a 10,4 ng/kg pc/dia (Magrine *et al.*, 2011).

Outro estudo analisou 187 amostras de arroz em busca de aflatoxinas e cepas de fungos produtores de aflatoxinas. Nestas amostras, foram identificadas 383 cepas de fungos *Aspergillus*, sendo 17% dessas cepas capazes de produzir aflatoxinas do tipo B. Aproximadamente 14% das amostras de arroz apresentaram contaminação por AFB<sub>1</sub> variando de 0-63,32 µg/kg, nas quais duas das amostras de mercado estavam bem acima do limite máximo tolerável (5 µg/kg) (Katsurayama *et al.*, 2018).

Outro estudo analisou 119 amostras de amendoim em toda a cadeia produtiva do amendoim no Estado de São Paulo, Brasil. Foram encontradas aflatoxinas em 12 amostras em concentrações variando de 0,3 a 100 µg/kg, em amostras de diferentes

estados da cadeia de produção de amendoim. De oito amostras positivas coletadas nas etapas de secagem, branqueamento e triagem, quatro destas amostras estavam acima do limite estabelecido pelas regulamentações europeias e brasileiras (variavam entre 24,46 - 100,91 µg/kg). Duas amostras na fase pronta para consumo mostraram quantidades de aflatoxinas totais acima da regulamentação europeia (14,07 e 4,21 µg/kg) (Martins *et al.*, 2017).

No estudo realizado por Midio, Campos e Sabino (2001), 322 amostras de alimentos cozidos de refeições regulares servidas em redes de fast food da cidade de São Paulo, Brasil, foram analisadas para aflatoxinas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub>. As aflatoxinas foram detectadas em 30 amostras (9,31% do total) em concentrações que variaram de 2,80 a 1323 ng/g para B<sub>1</sub> + B<sub>2</sub> + G<sub>1</sub> + G<sub>2</sub>. A AFB<sub>1</sub> foi detectada em todas as amostras contaminadas. Elevados níveis de contaminação e frequência das AFB<sub>1</sub> e AFG<sub>1</sub> nas amostras positivas acima de 20 ng/g foram encontrados, confirmando existe exposição da população a compostos carcinogênicos.

Já na Europa, espécies fúngicas e a contaminação por toxinas foram determinadas em 110 amostras de cereais (54 de milho, 35 de trigo e 21 de cevada) recolhidas na parte sudeste da Roménia entre 2002 e 2004. Os contaminantes fúngicos mais frequentes pertenciam a *Aspergillus* e *Fusarium*, sendo o milho o cereal mais contaminado. As principais espécies toxigênicas identificadas foram *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium graminearum* e *Fusarium culmorum* em todos os cereais e *Fusarium verticillioides* no milho. Mais de 90% das amostras estavam contaminadas com pelo menos uma toxina. Cerca de 30% das amostras de milho estavam contaminadas com AFB<sub>1</sub> e em 20% destas amostras o nível da toxina excedeu o permitido pelos regulamentos da União Europeia. Em 48 e 42% das amostras, os níveis de DON e ZEN, respetivamente, excederam também os permitidos pela União Europeia (Tabuc *et al.*, 2009).

Outro estudo investigou a influência das condições climáticas nos níveis de AFB<sub>1</sub>, AFB<sub>2</sub>, AFG<sub>1</sub> e AFG<sub>2</sub> em 180 amostras de milho coletadas nas principais regiões produtoras de milho na Sérvia após a colheita em 2015. A presença de AFB<sub>1</sub>, AFB<sub>2</sub>, AFG<sub>1</sub> e AFG<sub>2</sub> foi detetada em 57,2%, 13,9%, 5,6% e 2,8% das amostras de milho nas faixas de concentração de 1,3-88,8 µg/kg, 0,60-2,8 µg/kg, 1,8- 28,5 µg/kg e 2,1-7,5 µg/kg, respetivamente (Janić Hajnal *et al.*, 2017).

No estudo de Pleadin *et al.* (2014), foi determinado o nível de AFB<sub>1</sub> em 633 amostras de milho provenientes de fazendas e fábricas de rações situadas no norte, centro e leste da Croácia durante 2013. O valor médio de AFB<sub>1</sub> encontrado no milho proveniente de

todas as regiões investigadas foi de 81 µg/kg, com o valor máximo de 2.072 µg/kg encontrado no milho obtido no leste da Croácia. Tal contaminação pode estar associada ao clima extremamente quente e seco observado durante 2012 que pode ter contribuído para o aumento da ocorrência de AFB<sub>1</sub> no milho.

### 2.3 Potenciais efeitos na saúde humana

Micotoxicoses é o termo utilizado para caracterizar a intoxicação por meios naturais associado à exposição a micotoxinas. Os sintomas de uma micotoxicose dependem do tipo de micotoxina; da concentração e a duração da exposição; a idade, estado de saúde e sexo do indivíduo exposto. A gravidade do envenenamento por micotoxinas pode ser agravado por factores como deficiência de vitaminas, privação calórica, abuso de álcool e doenças infecciosas. Por sua vez, as micotoxicoses podem aumentar a vulnerabilidade a doenças microbianas, agravam os efeitos da desnutrição, e interagir sinergicamente com outras toxinas (Bennett e Klich, 2003).

A duração da exposição é um elemento crítico na avaliação e estimativa dos riscos para a saúde. Visto isso, a exposição pode ser aguda ou crónica. A exposição aguda caracteriza-se pela exposição à substância em doses habitualmente mais elevadas, por curtos períodos de tempo. Já a exposição crónica é caracterizada pela exposição cumulativa à substância em doses reduzidas e por longos períodos de tempo (WHO, 2010). A toxicidade e carcinogenicidade das aflatoxinas em humanos e animais provocam as designadas aflatoxicoses. A aflatoxicose aguda manifesta-se como hepatotoxicidade aguda e grave, com uma taxa de letalidade de aproximadamente 25%. Os primeiros sintomas de hepatotoxicidade por aflatoxicose podem incluir anorexia, mal-estar, desconforto gastrointestinal e febre baixa, podendo progredir para hepatite potencialmente letal com vômitos, dor abdominal, icterícia, hepatite, insuficiência hepática fulminante e morte (Bennett e Klich, 2003; EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2020a; Strosnider *et al.*, 2006).

A aflatoxicose crónica resulta em cancro, supressão imunológica e outras condições patológicas de desenvolvimento lento, como o comprometimento do crescimento e interferência nutricional. O CHC como resultado da exposição crónica à aflatoxina tem sido bem documentado, geralmente em associação com o VHB ou outros factores de risco. A IARC reconheceu pela primeira vez as aflatoxinas como cancerígenas em 1976. Posteriormente, reafirmou as misturas que ocorrem naturalmente de aflatoxinas e a AFB<sub>1</sub> como carcinogénicos do Grupo 1 (cancerígenos para humanos) (Bennett e Klich, 2003; Strosnider *et al.*, 2006).

A potencial carcinogenicidade das aflatoxinas em seres humanos (tanto totais como AFB<sub>1</sub>) foi examinada num grande número de estudos epidemiológicos, geralmente realizados em África e na Ásia, onde ocorrem quantidades substanciais de aflatoxinas em alimentos básicos (JECFA. WHO, 1998).

A exposição à aflatoxina nos alimentos é um fator de risco significativo para CHC. O CHC resultante da exposição crónica à aflatoxina tem sido bem documentado, apresentando-se mais frequentemente em pessoas com infeção crónica pelo VHB. O risco de cancro do fígado em indivíduos expostos à infeção crónica pelo VHB e à aflatoxina é até 30 vezes maior do que o risco em indivíduos expostos apenas à aflatoxina. Estes dois factores de risco de CHC – aflatoxina e VHB – são predominantes em países subdesenvolvidos em todo o mundo (Liu *et al.*, 2012; Liu e Wu, 2010; Wild e Gong, 2010).

O carcinoma hepatocelular é considerado um dos principais efeitos crónicos ligados à exposição humana a AFTs (IARC, 2012), constituindo um fator de risco significativo. Globalmente, 25.200 a 155.000 casos do CHC podem ser atribuíveis à exposição a AFTs (Liu e Wu, 2010; Wild e Gong, 2010). Recentemente a EFSA (*European Food Safety Authority*, em inglês) atualizou a dose-resposta que descreve a relação entre a exposição a aflatoxinas e o desenvolvimento de CHC: 0,017 ng/kg de peso corporal por dia para indivíduos sem infeção por VHB e 0,269 ng/kg de peso corporal por dia para indivíduos com infeção por VHB (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2020a).

#### 2.4 Avaliação do impacto na saúde - carga da doença

As doenças transmitidas por alimentos (DTA) são uma causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo, mas a extensão e o custo total dos alimentos inseguros, e especialmente a carga resultante de contaminantes nos alimentos, são pouco conhecidos. Ainda assim existe uma crescente consciencialização internacional sobre as doenças transmitidas pelos alimentos como um risco significativo para a saúde e o desenvolvimento socioeconómico. Um grande obstáculo à abordagem adequada das preocupações com a segurança alimentar é a falta de dados precisos sobre a extensão total e o custo das doenças transmitidas pelos alimentos (WHO, 2015).

A exposição humana às aflatoxinas geralmente tem sido avaliada através da combinação de dados de consumo e dados de contaminação de AFTs em alimentos (abordagem indireta) (Assuncao, Silva e Alvito, 2016). No entanto, esta abordagem apresenta algumas limitações associadas à recolha de dados de consumo, ao

tratamento de resultados da ocorrência abaixo do limite de detecção dos métodos analíticos, à distribuição heterogênea de micotoxinas entre os alimentos e, uma das principais limitações na avaliação dos efeitos das micotoxinas na saúde tem sido a incapacidade de avaliar com precisão a exposição a nível individual (IARC, 2020; Martins *et al.*, 2020). O desenvolvimento de biomarcadores validados para aflatoxinas tem então auxiliado os estudos epidemiológicos e permitido uma avaliação das aflatoxinas em relação ao cancro, aflatoxicose, comprometimento do crescimento infantil e efeitos imunológicos (IARC, 2020).

A carga da doença mede o impacto que uma doença representa na sociedade em termos de mortalidade, morbidade e incapacidade. Várias medidas podem ser aplicadas para estimar a carga da doença, mas um dos métodos mais utilizados para estimar o impacto das exposições a contaminantes alimentares é a métrica dos Anos de Vida Ajustados pela Incapacidade (DALY, *Disability-Adjusted Life Years*, em inglês). Os DALYs são uma métrica para comparar o impacto na saúde de diversas doenças, lesões e fatores de risco, integrando numa única medida a quantificação da carga de doenças, medindo a lacuna de saúde de uma vida vivida com saúde perfeita e quantificando essa lacuna de saúde como o número de anos de vida potencialmente saudáveis perdidos devido à morbidade, incapacidade e mortalidade (Murray e Lopez, 2013, 2017). Um DALY equivale a um ano de vida saudável perdido (Assunção *et al.*, 2018; Devleeschauwer *et al.*, 2014; Martins *et al.*, 2020; Murray e Lopez, 2013, 2017).

O DALY é calculado somando o número de anos de vida perdidos por mortalidade (YLL, *Years of Life Lost*, em inglês) e o número de anos vividos com incapacidade por morbidade (YLD, *Years Lived with Disability*, em inglês) (WHO, 2015):

$$\text{DALY} = \text{YLL} + \text{YLD}.$$

### **3. Hipótese e Objetivos**

#### 3.1 Hipótese

A população do Brasil está exposta a aflatoxinas e tem um risco acrescido de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

#### 3.2 Objetivos

##### 3.2.1 Objetivo principal

Avaliar o impacto em saúde decorrente da exposição humana a micotoxinas, identificando as limitações e incertezas associadas à estimativa.

##### 3.2.2 Objetivos específicos

- a. Efetuar a revisão dos estudos de avaliação de impacto em saúde da exposição a micotoxinas, descrevendo as metodologias utilizadas;
- b. Identificar as lacunas existentes na evidência científica disponível e o contributo para a incerteza da avaliação de impacto em saúde;
- c. Elaborar um estudo de caso para avaliar o impacto da exposição a aflatoxina B<sub>1</sub> da população do Brasil através do consumo de produtos à base de amendoim.



## 4. Metodologia

### 4.1 Desenho do estudo e recolha de dados

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica estruturada, de carácter qualitativo, em bases de dados científicas disponíveis *online*, nos idiomas Português e Inglês. Foram consultadas bases de dados como a PubMed e a Scopus, além de relatórios científicos de agências internacionais, a fim de obter informações relevantes sobre a exposição humana às micotoxinas e sua avaliação de impacto na saúde, bem como dados de ocorrência dessas substâncias em alimentos. Durante a pesquisa, foram utilizados os termos “mycotoxins”, “hepatocellular carcinoma”, “HCC”, “aflatoxin”, “burden of disease” e “daly”. Os artigos que se encontravam duplicados foram desconsiderados e eliminados nesta fase.

### 4.2 Critérios de elegibilidade

Os artigos considerados elegíveis foram aqueles em se observou a existência de uma estimativa da exposição humana às aflatoxinas no estudo e a partir desta estimativa, o cálculo do número de casos de CHC.

### 4.3 Primeira etapa de seleção: avaliação de conteúdo do título e resumo

Foi realizada nesta primeira fase uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Scopus, e uma avaliação de conteúdo através do título e do resumo de cada um dos artigos, na qual os artigos foram incluídos de acordo com os seguintes critérios:

- a. Estudos sobre micotoxinas e carcinoma hepatocelular
- b. Todos os artigos que reportaram dados primários

### 4.4 Segunda etapa de seleção: avaliação de conteúdo do texto completo

Na fase seguinte, foi feita uma avaliação de conteúdo através do texto completo de cada um dos artigos, considerando os seguintes critérios de inclusão:

- a. Reportar dados primários;
- b. Efetuar uma avaliação de impacto na saúde decorrente da exposição humana a aflatoxinas.

Foram excluídos os artigos que consistiam numa revisão de literatura, que reportavam estudos *in vitro* ou estudos em animais, que consistiam em avaliação de exposição ou avaliação de risco, ou que relacionavam biomarcadores com efeitos em saúde. Outros

artigos que não estavam contemplados na pesquisa mas que eram do conhecimento do investigador ou se encontravam em listas de referências e efetuavam uma avaliação de impacto na saúde, foram também incluídos nesta fase.

#### 4.5 Extração e análise dos dados

Nesta fase, a tabela 1 do anexo, em desenvolvimento no projeto PARC, foi preenchida com os artigos elegíveis para extração de dados, onde se pretendeu extrair os seguintes dados dos artigos: grupo químico, substância, cálculo avaliação de impacto na saúde de referência, metodologia utilizada, população alvo, região alvo, resolução temporal, resolução espacial, nível de exposição, efeito na saúde, função de dose-resposta (FDR) e especificações FDR (humanos, *in vivo*, *in vitro*, declive).

Estes dados foram resumidos para a presente dissertação extraindo assim os seguintes dados e variáveis dos artigos selecionados: as metodologias utilizadas nos estudos, população alvo, região, resolução temporal e espacial, nível de exposição, os efeitos em saúde e fontes de incerteza reportadas.

#### 4.6 Estudo de caso - Avaliação da exposição e carga da doença associada no Brasil por consumo de produtos à base de amendoim

O estudo de caso considerado na presente dissertação diz respeito ao impacto em saúde da exposição a aflatoxinas associada ao consumo de produtos à base de amendoim, avaliado pelo desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, e estimativa do número de anos de vida ajustados por incapacidade. Para tal, utilizou-se uma abordagem baseada na metodologia da avaliação de risco, determinando a ingestão diária provável (IDP) e através da função dose-resposta, estimar o número de casos de CHC e número de DALYs por 100 000 habitantes (Figura 1).

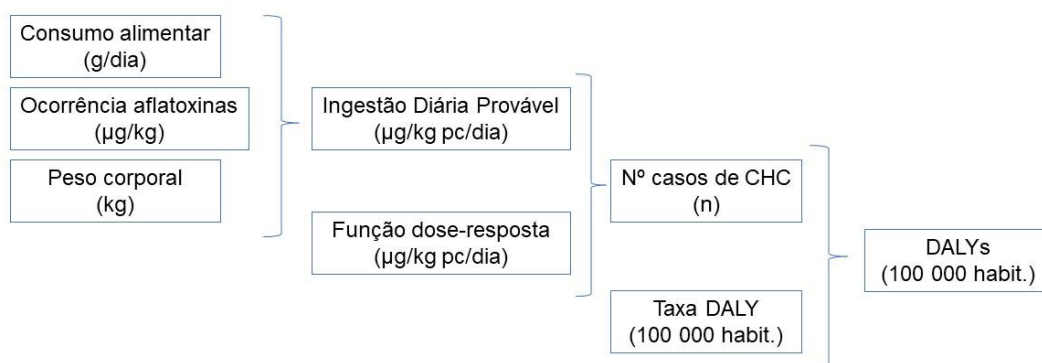


Figura 1 – Abordagem baseada na metodologia da avaliação de risco para estimar o número de casos de CHC e número de DALYs por 100 000 habitantes

Para efetuar esta estimativa foram consideradas várias fontes de informação, apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Fontes de informação consideradas

Variável	Referência	Dados
Consumo alimentar	IBGE, 2019a	0,4 g/dia – adolescentes (15 a 17 anos) 0,2 g/dia – adultos (18 a 59 anos) 0,3 g/dia – idosos (60 anos ou mais) 0,3 g/dia – homens 0,3 g/dia - mulheres
Ocorrência de micotoxinas	Andrade <i>et al.</i> , 2013	6,7 µg/kg (média) 340 µg/kg (máximo)
Peso corporal	IBGE, 2019b	58,0 kg – adolescentes 70,4 kg – adultos 68,8 kg – idosos 71,84 kg – homens 63,42 kg - mulheres
Dose resposta	EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain <i>et al.</i> , 2020a	0,017 casos/100.000/ano/ng/kg peso corporal/dia
Taxa DALY	IHME, 2020	4,82 (média) 4,24 (limite inferior) 5,47 (limite superior)
População Brasil	IBGE, 2022	203 080 756 habitantes

Para o cálculo da IDP utiliza-se a concentração média de aflatoxina encontrada em amostras multiplicada pelo consumo médio da população em questão dividido pelo peso corporal médio da população.

$$\text{Avaliação de exposição} \left( \frac{\text{ng}}{\text{kg pc dia}} \right) = \frac{\text{consumo (g/dia)} \times \text{ocorrência em alimentos (ng/g)}}{\text{peso corporal (kg)}} \times 0,001$$

Para o cálculo dos *DALYs* atribuídos aos casos extras de CHC devido à exposição a aflatoxinas, foi utilizada a abordagem “envelope”, combinando o número estimado de casos de CHC associados à exposição a aflatoxinas e a taxa de *DALYs* estimada para o Brasil para o desenvolvimento de CHC (refletindo apenas outras causas que não hepatite B, hepatite C, consumo de álcool e ingestão de anti-inflamatórios não esteróides) conforme determinado pelo Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde (IHME, 2020).

Para a análise dos dados, utilizou-se Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO (Version 2311).

A realização deste estudo foi enquadrada no projeto PARC (European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals), no qual a Escola Nacional de Saúde Pública é parceira.

## 5. Resultados e Discussão

### 5.1 Etapas de seleção e análise dos dados

A primeira etapa de seleção das referências consistiu em reunir todos os resultados apresentados na pesquisa nas bases de dados a partir das sequências de pesquisa apresentadas e eliminar os duplicados, tendo sido seleccionados 422 referências ao total, onde se encontravam 51 duplicados.

Na segunda etapa de seleção, foram excluídos 95 artigos que consistiam numa revisão de literatura, 38 que reportavam estudos *in vitro*, 66 que reportavam estudos em animais e 165 que relacionavam biomarcadores com efeitos em saúde e não faziam de facto uma avaliação de impacto.

Deste modo, após as duas etapas de seleção, foram incluídas no total sete referências as quais calcularam o número de casos de CHC e a carga de doença.

Além destas, outras 11 referências extras foram incluídas para o desenvolvimento do trabalho, artigos estes que foram encontrados fortuitamente durante a seleção dos que efetuaram uma avaliação de impacto na saúde ou então que eram conhecimento prévio. Portanto, foram consideradas no total 18 referências neste trabalho. Por conseguinte, na tabela “Visão geral dos estudos de estimativa de carga de doença por fatores de risco ambientais” (Tabela 1) do anexo é possível encontrar todos os artigos seleccionados e suas respectivas informações relevantes para o desenvolvimento deste trabalho. A tabela 4 reúne um resumo das principais incertezas e limitações citadas nas 18 referências seleccionadas

Tabela 4 - Incertezas e limitações dos artigos selecionados, divididos por zonas geográficas.

Região	Referência	Período temporal	Zona geográfica	População	Métrica	Incertezas/limitações
Ásia	Chen <i>et al.</i> , 2022	2010 a 2020	China	População geral	DALY	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os dados de consumo foram obtidos do inquérito <i>China National Nutrition and Health Survey (CNNHS)</i> de 2002. O padrão alimentar pode ter mudado devido ao desenvolvimento socioeconómico durante a última década, podendo levar a uma sub ou sobrestimação da exposição alimentar à AFT;</li> <li>- A distribuição heterogénea típica das aflatoxinas pode levar a estimativas de exposição imprecisas;</li> <li>- Embora outras categorias de alimentos, incluindo arroz, nozes ou feijão, também possam estar contaminadas com AFTs, a carga de doença desta exposição a AFT não pode ser avaliada devido à insuficiência de dados;</li> </ul>
	Yogendrarajah <i>et al.</i> , 2014	2011 a 2013	Sri Lanka	Famílias/agregados familiares das regiões Norte e Sul	Casos de CHC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A suposição de que a ingestão de especiarias pelas crianças é insignificante (considerada apenas a população com mais de 15 anos de idade);</li> <li>- O tamanho limitado da amostra para coleta de dados de consumo.</li> </ul>
	Qin <i>et al.</i> , 2021	2013 a 2018	China	População geral	Casos de CHC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produtos derivados do amendoim, como manteiga de amendoim, amendoim em pó e bala de amendoim, não foram incluídos na análise;</li> <li>- Os dados de consumo foram obtidos do inquérito <i>China National Nutrition and Health Survey (CNNHS)</i> de 2002, pelo que o padrão alimentar pode ter mudado devido ao desenvolvimento socioeconómico ao longo da última década;</li> <li>- Outras categorias de alimentos, incluindo milho, arroz e feijão, que podem estar contaminados com AFT, devem ser investigadas no futuro para obter uma estimativa mais abrangente.</li> </ul>
	Li <i>et al.</i> , 2001	1998	Guangxi, China	Famílias de agricultores da região autónoma de Guangxi	Casos de CHC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não estavam disponíveis dados epidemiológicos sobre a concentração mais baixa de aflatoxina B<sub>1</sub> no milho para o desenvolvimento de CHC primário ou sobre a relação dose-resposta entre a ingestão de aflatoxina B<sub>1</sub> e CHC no Homem. Por conseguinte, a avaliação do risco da aflatoxina B<sub>1</sub> em seres humanos foi extrapolado a partir dos dados obtidos em testes em animais em uma referência especial ao CHC.</li> </ul>
	Chin, Abdullah e Sugita-Konishi, 2012	2003	Malásia	População adulta da Malásia	Casos de CHC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não referido pelos autores</li> </ul>

Tabela 4 - Incertezas e limitações dos artigos selecionados, divididos por zonas geográficas.

Região	Referência	Período temporal	Zona geográfica	População	Métrica	Incertezas/limitações
	Wang <i>et al.</i> , 2019	2005 a 2018	Taiwan	Adultos taiwaneses (18 a 65 anos)	DALY	- A relação dose-resposta do CHC induzido por aflatoxina também poderia ser estimado pela <i>European Food Safety Authority (EFSA)</i> , que sugeriu um limite de confiança de dose inferior de referência de 10%; - Outros produtos alimentares também poderiam ser contaminados pelo fungo <i>Aspergillus</i> , mas apenas os amendoins foram discutidos no estudo;
África	Omer <i>et al.</i> , 1998	1995	Sudão	População geral	Casos de CHC	- Falta de confiabilidade no índice de aflatoxina como marcador de exposição individual a longo prazo; - Medição incorreta dos hábitos alimentares individuais pela frequência alimentar - Variabilidade ano a ano relacionada ao clima nos níveis de contaminação; - Reduzido tamanho da amostra (de produtos derivados do amendoim);
	Njombwa <i>et al.</i> , 2021	2018	Maláui	Adultos e crianças de zonas agroecológicas	Casos de CHC	Não referido pelos autores
	Matumba <i>et al.</i> , 2019	2016	Maláui	População adulta do Maláui	Casos de CHC	- O modelo JECFA utilizado para estimar o número de casos de CHC pode ter ignorado outros parâmetros, por exemplo, factores dietéticos e processos evolutivos e de adaptação que podem diferir entre populações em todo o mundo; - O padrão alimentar da população pode afectar criticamente os resultados do cancro e a grande maioria da população do Malawi consome regularmente chá preto e vegetais folhosos que poderiam proteger a população do Malawi e afectar assim a predição de CHC com base na exposição à aflatoxina; - O atual modelo de previsão de CHC não levou em consideração a variabilidade da massa corporal (aumento do risco com diminuição da massa), disparidade de gênero, diferenças geográficas na ocorrência de aflatoxina e existência de outras micotoxinas que podem interagir sinergicamente com a aflatoxina e afetar a previsão de CHC.
	Wambui <i>et al.</i> , 2017	2004 a 2015	Quênia	População rural	Casos de CHC	Não referido pelos autores

Tabela 4 - Incertezas e limitações dos artigos selecionados, divididos por zonas geográficas.

Região	Referência	Período temporal	Zona geográfica	População	Métrica	Incertezas/limitações
Europa	EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain <i>et al.</i> , 2020a	2007 a 2018	Europa	População geral	Casos de CHC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrapolação dos dados de ocorrência para toda a Europa para determinadas categorias de alimentos;</li> <li>- Possível redução da concentração de aflatoxina devido ao processamento não foi considerada para algumas amostras;</li> <li>- Uso de dados analíticos de amostragem direcionada;</li> <li>- Suposições da soma das aflatoxinas individuais ao nível da amostra;</li> <li>- Incerteza na avaliação da exposição no estudo de Yeh <i>et al.</i> (1989);</li> <li>- O fator de potência cancerígeno estimado para indivíduos negativos para o antígeno de superfície da hepatite B é mais incerta porque se baseia em relativamente poucos casos;</li> <li>- fatores de potência cancerígeno de limite superior;</li> <li>- Suposição sobre a coinfecção de VHB e VHC na Europa;</li> <li>- O estado de VHB e VHC não pode ser levado em consideração ao utilizar dados de animais para a caracterização do risco;</li> <li>- Fator de potência cancerígeno e ponto de referência para aflatoxina B1 aplicado ao “total de aflatoxina”.</li> </ul>
	Assunção <i>et al.</i> , 2018	2007 a 2017	Portugal	População geral	Casos de CHC DALY	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incertezas nos dados utilizados (por exemplo, níveis de exposição a aflatoxinas);</li> <li>- Estimativas conservadoras que subestimam em vez de sobrestimarem (por exemplo, resultados de saúde que poderiam ocorrer simultaneamente e, conseqüentemente, afetar os DALYs associados ou outros resultados além do cancro como consequência da exposição a aflatoxinas não foram levados em consideração.</li> </ul>
	Martins <i>et al.</i> , 2020	2015 a 2016	Portugal	População geral	Casos de CHC DALY	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os biomarcadores urinários analisados são representativos para exposições de curto prazo. Seria desejável adicionar um biomarcador de exposição a longo prazo;</li> <li>- A soma de todas as aflatoxinas urinárias foi considerada para estimativa da ingestão diária provável (IDP). As aflatoxinas não apresentam o mesmo potencial carcinogénico, o que pode resultar numa subestimação da exposição;</li> <li>- Devido à baixa prevalência da infeção pelo VHB, optou-se por não ponderar a média em relação a prevalência da infeção pelo VHB nos países. Isto poderia representar uma subestimação do impacto na saúde;</li> <li>- Para o cálculo do DALY, a incerteza associada aos dados relativos ao CHC pode resultar em sub ou sobrestimação de DALYs.</li> </ul>

Tabela 4 - Incertezas e limitações dos artigos selecionados, divididos por zonas geográficas.

Região	Referência	Período temporal	Zona geográfica	População	Métrica	Incertezas/limitações
Global	Liu e Wu, 2010	2000 a 2010	Os países foram agrupados por regiões designadas pela OMS	População geral	Casos de CHC	- A aflatoxina pode desempenhar um papel em cerca de 4,6% até 28,2% do total anual de casos de CHC em todo o mundo. Esta grande variação decorre da considerável incerteza e variabilidade nos dados sobre factores de potência do cancro, prevalência do VHB, exposição à aflatoxina e outros factores de risco em diferentes regiões do mundo.
	Liu <i>et al.</i> , 2012	Até 2011	China, Taiwan, África Subsaariana	População geral, populações HBV+ e HBV-	Casos de CHC	- Os estudos epidemiológicos incluídos foram realizados em áreas do mundo com níveis elevados de aflatoxina e VHB; - O risco atribuível para a população (RAP) estimado não é necessariamente aplicável em áreas com exposições muito mais baixas à aflatoxina; - O <i>odds ratio</i> de estudos que empregam inquéritos alimentares, biomarcadores de exposição e biomarcadores de efeito biológico foram combinadas, diminuindo a precisão da análise, uma vez que diferentes biomarcadores têm diferentes limites de deteção e medem diferentes parâmetros, e os inquéritos alimentares são menos precisos.
	WHO, 2015	2007 a 2015	Global	População geral	DALY	- Os efeitos das substâncias químicas na saúde podem não ser observados durante anos após a exposição (por exemplo, aflatoxina e cancro do fígado, chumbo e doenças cardiovasculares); - Os estudos longitudinais destes resultados são caros e demorados; - Dados consideráveis e incerteza do modelo nas estimativas.
	Turna <i>et al.</i> , 2022	2010 a 2021	Global	População geral	Casos de CHC	- Como os dados não estavam disponíveis para todos os países do mundo, as estimativas para o CHC relacionado com AFM <sub>1</sub> são provavelmente subestimadas; - A estimativa foi apenas para o CHC relacionado com AFM <sub>1</sub> a partir do consumo de leite (outros produtos lácteos não foram contabilizados);
	Vaghela e Afshari, 2017	1999 a 2017	Global - países da região do Mediterrâneo Oriental, região do Pacífico Ocidental e região das Américas.	População geral	Casos de CHC	- A maior incidência e exposição à aflatoxina nesta avaliação de risco pode ser devida a níveis mais elevados de aflatoxina no milho na literatura publicada. A grande variação nas estimativas de risco de CHC e de casos anuais de CHC deve-se à incerteza e à variabilidade nos dados de prevalência da infecção crónica pelo VHB, à contaminação por aflatoxina no milho e à variabilidade geográfica, bem como cultural e sazonal, no consumo alimentar de milho no país.

A respeito dos dados de consumo alimentar utilizados, foram reportadas incertezas quanto à mudança de padrão alimentar da população durante os últimos anos (Chen *et al.*, 2022; Matumba *et al.*, 2019; Qin *et al.*, 2021), a medição incorreta dos hábitos alimentares individuais através dos dados de frequência alimentar (Omer *et al.*, 1998), os padrões alimentares diferem entre as regiões, o que pode influenciar na predição de CHC com base na exposição alimentar à aflatoxina (Matumba *et al.*, 2019), a extrapolação dos dados de ocorrência para toda a Europa ou suposições da soma das aflatoxinas individuais ao nível da amostra (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2020a).

Em relação às estimativas de exposição, foram reportadas como fontes de incerteza: a distribuição heterogênea das aflatoxinas e dos diferentes potenciais carcinogênicos (Chen *et al.*, 2022; Martins *et al.*, 2020; WHO, 2015), a falta de confiabilidade no biomarcador de aflatoxina como marcador de exposição individual a longo prazo (Omer *et al.*, 1998), os biomarcadores urinários analisados serem representativos para exposições de curto prazo e não a longo prazo (Martins *et al.*, 2020), e a combinação de diferentes métodos de análise os quais possuem diferentes limites de detecção e medem diferentes parâmetros num mesmo estudo (Liu *et al.*, 2012).

A insuficiência de dados em relação à contaminação de certos alimentos por aflatoxinas também é um factor limitante para estimar a carga de doença associada (Chen *et al.*, 2022), a indisponibilidade de dados epidemiológicos sobre a concentração de aflatoxina ou sobre a relação da dose-resposta e o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular em humanos (Li *et al.*, 2001; Turna *et al.*, 2022), bem como os efeitos na saúde que só são identificados muitos anos após a exposição (efeitos que aparecem a longo prazo) também dificultam as estimativas da carga de doença (WHO, 2015).

Outra questão reportada foi o tamanho limitado de amostras para se conseguir coletar dados de consumo com menos incertezas (Yogendrarajah *et al.*, 2014), ou produtos derivados dos alimentos em estudo que não foram incluídos nas análises (Qin *et al.*, 2021), ou tamanhos pequenos das amostras de alimentos avaliados (Omer *et al.*, 1998).

Em relação às questões geográficas, a variabilidade do clima entre os anos e a relação com os níveis de contaminação (Omer *et al.*, 1998; Vaghela e Afshari, 2017) e as diferenças geográficas na ocorrência de aflatoxina (Liu *et al.*, 2012; Matumba *et al.*, 2019) foram limitações também consideradas nos estudos.

É importante ressaltar também a influência de outras doenças ou resultados em saúde que podem ocorrer simultaneamente, como VHB e VHC, no desenvolvimento dos casos de CHC, e que podem influenciar os DALYs (Assunção *et al.*, 2018; EFSA Panel on

Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2020a; Liu *et al.*, 2012; Martins *et al.*, 2020; Vaghela e Afshari, 2017), bem como a limitação do cálculo do fator de potência cancerígeno estimado para indivíduos negativos para o antigénio da hepatite B devido ao pequeno número de casos (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2020a).

As demais limitações e incertezas referidas foram a necessidade de novos estudos incluindo outros alimentos que também possam estar contaminados por aflatoxinas a fim de se obter estimativas mais abrangentes (Qin *et al.*, 2021; Turna *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2019), a variabilidade da massa corporal (aumento do risco com diminuição da massa) e a disparidade de género entre os indivíduos (Matumba *et al.*, 2019), a existência de outras micotoxinas que podem interagir sinergicamente com a aflatoxina e afetar a previsão de CHC (Matumba *et al.*, 2019) e a possível redução dos níveis de aflatoxinas encontrados nos alimentos devido ao processamento dos mesmos (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain *et al.*, 2020a).

## 5.2 Estudo de caso - Avaliação da exposição e carga da doença associada no Brasil por consumo de produtos à base de amendoim

De acordo com a Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018 (IBGE, 2019a), o consumo alimentar médio per capita de doces à base de amendoim é de 0,3 g/dia tanto para homens quanto para mulheres. Para adolescentes, o consumo médio é de 0,4 g/dia, para adultos 0,2 g/dia e para idosos 0,3 g/dia. Os resultados da pesquisa para o consumo de doces à base de amendoim podem ser observados nas Tabelas 2 e 3 do anexo.

Os resultados do estudo de Andrade *et al.* (2013) observados na Tabela 4 no anexo demonstram a ocorrência de aflatoxinas (AFB<sub>1</sub> + AFB<sub>2</sub> + AFG<sub>1</sub> + AFG<sub>2</sub>) em produtos derivados do amendoim. O valor médio encontrado em todas as amostras analisadas foi de 6,7 µg/kg, enquanto o valor máximo foi de 340 µg/kg. Para os cálculos do estudo de caso, foi considerado o valor médio de aflatoxinas encontrado para todas as amostras (6,7 µg/kg) para não sobrestimar os resultados. Foi também considerado o valor máximo quantificado nas amostras analisadas para estimar a carga de doença num cenário de consumo de amostras com elevado teor de contaminação (pior cenário). As amostras do estudo Andrade *et al.* (2013) foram colhidas num Estado brasileiro (Distrito Federal) durante os anos 2002 e 2011. No entanto, a mesma publicação refere como valor médio de AFT em amostras colhidas ao longo dos anos 2002 e 2011 para

diversas regiões do Brasil a concentração de 5,8 µg/kg, o qual é um valor semelhante ao considerado para os cálculos do estudo.

Baseando-se nos dados mencionados, foi estimada a exposição através do cálculo da Ingestão diária provável (IDP) para os seguintes grupos: homens, mulheres, adolescentes, adultos e idosos, conforme identificados os resultados na Tabela 5.

Tabela 5 - Avaliação da exposição às aflatoxinas: cálculo da ingestão diária provável (IDP) (ng/kg pc/dia)

Avaliação da Exposição					
Grupo etário	Peso corporal (kg)	Consumo alimentar (g/dia)	Ocorrência (µg/kg)		Exposição (ng/kg pc/dia)
Adolescentes	58,0	0,4	Média	6,7	0,05
		0,4	Máximo	340	2,34
Adultos	70,4	0,2	Média	6,7	0,02
		0,2	Máximo	340	0,97
Idosos	68,8	0,3	Média	6,7	0,03
		0,3	Máximo	340	1,48
Homens	71,84	0,3	Média	6,7	0,03
		0,3	Máximo	340	1,42
Mulheres	63,42	0,3	Média	6,7	0,03
		0,3	Máximo	340	1,61

Considerando o grupo etário, para os adolescentes, a média de exposição foi 0,05 ng/kg pc/dia, para os adultos 0,02 ng/kg pc/dia, e para os idosos 0,03 ng/kg pc/dia. Os adolescentes apresentam um valor mais elevado de exposição porque habitualmente a relação consumo alimentar/peso corporal é mais elevada do que nos adultos, o mesmo acontecendo para as crianças (Alvito *et al.*, 2010). Considerando o sexo para os homens a média de exposição foi 0,03 ng/kg pc/dia e para as mulheres 0,03 ng/kg pc/dia.

Por conseguinte, calculou-se o número de casos extra de CHC estimados a partir da exposição previamente calculada e da dose-resposta de 0,017 por 100.000 pessoas-ano por ng/kg de peso corporal por dia para indivíduos HBsAg-negativos estabelecida pela EFSA (2020), onde a média encontrada para os adolescentes foi 0,0008, para os

adultos 0,0003, para os idosos, 0,0005, para os homens 0,0005 e para as mulheres 0,0005 casos de CHC por 100 000 indivíduos.

Prosseguindo com o cálculo de DALYs utilizando a taxa DALY determinado para o Brasil, em média, foram estimados 0,004 DALY, 0,002 DALY, 0,002 DALY, 0,003 DALY e 0,05 DALY por 100 000 habitantes, para adolescentes, adultos, idosos, homens e mulheres, respetivamente (Tabela 6). Os resultados completos de cada etapa encontram-se na Tabela 5 no anexo.

A Figura 2 reúne os resultados das médias e máximos estimados de DALYs/100.000 habitantes para os grupos considerados no estudo de caso (adolescentes, adultos, idosos, homens e mulheres).

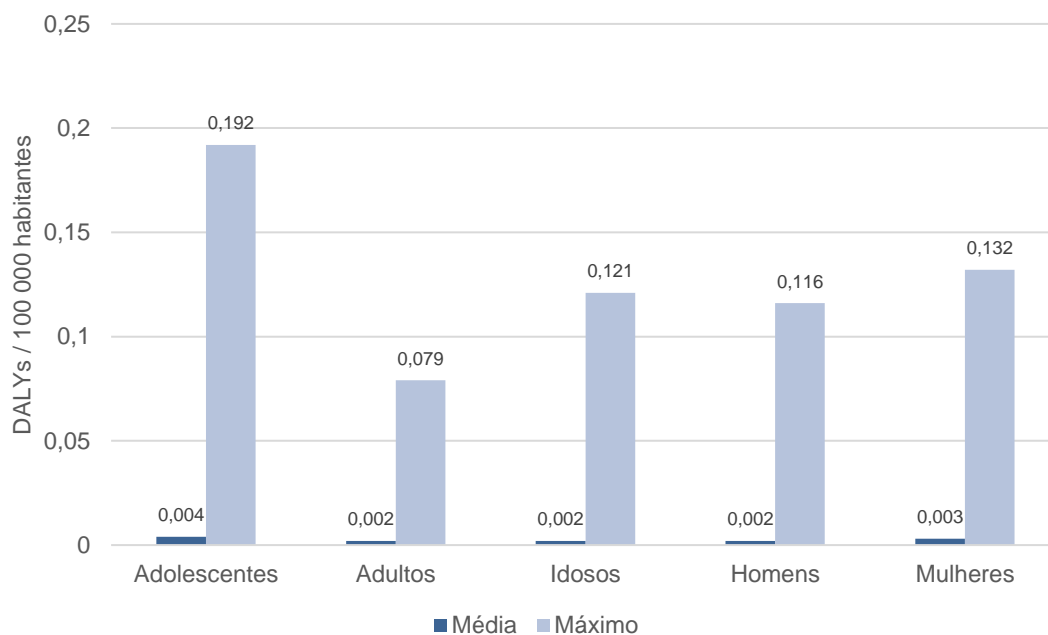


Figura 2 – Número de DALYs por 100 000 habitantes estimados (média e máximo) de carcinoma hepatocelular associado à exposição a aflatoxinas para adolescentes, adultos, idosos, homens e mulheres.

Tabela 6 - Número de casos extra de CHC e Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALYs) associados à exposição a aflatoxinas por consumo de produtos de amendoim.

Avaliação da Exposição			Número de casos extra		Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALYs)		
Grupo etário	Ocorrência (µg/kg)	Exposição (ng/kg pc/dia)	Dose-resposta	Nº de casos CHC	Taxa DALY média	População Brasil (n)	DALYs/100 000 habitantes (média)
			(casos HCC/100 000/ano/ng/kg pc/dia)		(DALY/100 000 indivíduos)		
Adolescentes	média	6,7	0,017	0,0008	4,82	203080756	0,004
	máximo	340		0,0399			0,192
Adultos	média	6,7	0,0164	0,0003	4,82	203080756	0,002
	máximo	340		0,0164			0,079
Idosos	média	6,7	0,0252	0,0005	4,82	203080756	0,002
	máximo	340		0,0252			0,121
Homens	média	6,7	0,0241	0,0005	4,82	203080756	0,002
	máximo	340		0,0241			0,116
Mulheres	média	6,7	0,0273	0,0005	4,82	203080756	0,003
	máximo	340		0,0273			0,132

Outros estudos reportaram resultados mais elevados de exposição e consequentemente de risco de desenvolvimento de CHC. Os resultados encontrados por Andrade *et al.* (2013) referem uma ingestão estimada de aflatoxinas no Brasil através do consumo de amendoim de 0,004–0,01 ng/kg pc/dia e do consumo de produtos derivados de amendoim de 0,005–0,01 ng/kg pc/dia, e a caracterização do risco de cancro por 100.000 para aflatoxinas de 0,0731–0,0753 casos de CHC, porém para indivíduos HBsAg-positivo. No entanto, nota-se uma ausência de referência do peso corporal utilizado nas estimativas.

O estudo de Magrine *et al.* (2011), mostrou que a estimativa diária a ingestão de AFB<sub>1</sub> nos produtos de amendoim foi de 0,6 ng/kg pc/dia para um consumo médio, e 10,0 - 10,4 ng/kg pc/dia para consumos elevados de amendoim (considerando o peso médio de 70 kg para adultos). Do mesmo modo, Jager *et al.* (2013) reportou uma exposição a aflatoxinas em produtos à base de amendoim de 0,10 a 13,7 ng/kg pc/dia, também através do cálculo da ingestão diária provável (IDP). Igualmente, no estudo de Liu e Wu (2010), foi calculada também a exposição à aflatoxina estimada para o Brasil e o resultado demonstrou uma exposição de 0,23 a 50 ng/kg pc/dia, considerando que estes cálculos foram realizados assumindo que o peso corporal por indivíduo seria de 60 kg. Neste mesmo estudo, o número de casos estimados de CHC anuais calculados para o Brasil foi de 0,002 a 0,50 por 100.000 para indivíduos negativos para o vírus da hepatite B (HBsAg-negativo). Os resultados para a carga da doença por CHC calculada compreenderam o intervalo de 4 a 930 casos de CHC para indivíduos HBsAg-negativo, tendo em consideração a população de 190 milhões de pessoas (neste estudo seriam estimados entre 1 a 80 casos de CHC para a população total).

Em outro estudo foi calculada a exposição à aflatoxina M<sub>1</sub> através da dose diária média em um adulto médio proveniente do consumo de leite e encontrou o resultado de 0,23 a 0,69 ng/kg pc/dia para o Brasil. Em relação ao número de casos anuais de CHC estimados, o resultado foi de 0,495 a 1,48 casos/ano/100.000 habitantes/ng AFM<sub>1</sub> consumido no Brasil (Turna *et al.*, 2022). Neste caso foi avaliado o consumo de um alimento diferente do avaliado no presente estudo (amendoim), e a exposição à aflatoxina calculada para o Brasil foi mais elevada. Vaghela e Afshari (2017) também estimou a exposição à aflatoxina na dieta, no entanto, através do consumo de milho para o Brasil e encontrou o valor de 9,3 (0,4 – 135,5) ng/kg pc/dia. Já para a incidência estimada de CHC por 100.000 atribuível à exposição à aflatoxina através do milho, foi encontrado o valor de 0,104 (0,005 – 1,519) casos para indivíduos HBsAg-negativo.

Em 2015, (WHO, 2015) estimou a taxa média de doenças causadas por aflatoxinas por 100.000 para a região América, onde o resultado encontrado foi de 0,08 (0,02–0,6). A

carga de doença foi calculada utilizando a métrica dos DALYs, e o resultado da taxa média de DALYs por 100.000 habitantes para a região da América foi de 2 (0,4–15) (WHO, 2015).

No presente estudo, os resultados utilizados para a avaliação da exposição a aflatoxinas no Brasil através do consumo de produtos derivados de amendoim consideram amostras que se encontravam dentro do limite regulamentar (20 µg/kg) mas também acima deste (3,8% das amostras). De referir também que o limite regulamentar na União Europeia para produtos semelhantes é inferior ao utilizado no Brasil (4,0 µg/kg, para amendoins ou produtos derivados colocados no mercado para o consumidor final). A estimativa de impacto em saúde pode assim contribuir para demonstrar a importância da redução progressiva dos limites de contaminantes químicos nos alimentos e suportar a implementação destas medidas. Ainda assim, o impacto em saúde resultante do estudo de caso do presente trabalho não se mostrou elevado, porque o número de casos extra de CHC estimado é reduzido, o mesmo sucedendo para o número de DALYs estimado.

É importante realçar que o consumo de alimentos contaminados por aflatoxinas deve ser evitado e as estratégias de controlo destes alimentos devem existir e serem reforçadas de uma forma contínua como medida de prevenção de doença e promoção da saúde, pois está comprovado que as aflatoxinas são substâncias cancerígenas com efeitos nocivos para a saúde humana. Não existe um limiar de exposição definido abaixo do qual se considere a exposição a aflatoxinas como segura para o indivíduo.

Do mesmo modo, o estudo de caso do presente trabalho avaliou apenas o número estimado de casos de CHC que decorreu do consumo de produtos derivados de amendoim. Não foi considerado o consumo de outros alimentos que podem apresentar contaminação por aflatoxinas, como por exemplo os cereais, e também não foi considerada a exposição/contaminação por outras vias, como por exemplo a exposição ocupacional.

### 5.3 Pontos fortes e limitações

A análise dos estudos selecionados que reportaram uma avaliação do impacto em saúde associada à exposição às aflatoxinas permitiu fazer uma seleção e identificação mais precisa sobre as limitações e lacunas existentes nestes tipos de estudos sobre a carga de doença associada, os quais contribuem para incertezas na avaliação do impacto em saúde. O desenvolvimento deste estudo no âmbito do projeto PARC poderá ser um ponto de partida para a identificação das áreas de investigação onde será

necessário alocar mais recursos nos próximos anos, no projeto mas também considerando o contexto científico internacional.

Uma limitação encontrada no desenvolvimento deste trabalho está relacionada com a extração de dados das publicações selecionadas na pesquisa realizada e com respectivo enquadramento nos estudos de avaliação de impacto em saúde. A utilização da métrica DALYs para avaliar o impacto em saúde decorrente da exposição a substâncias químicas é reportada num número reduzido de estudos.

Para concretizar o estudo de caso, a obtenção de dados de consumo alimentar de amendoim e produtos derivados, bem como de ocorrência de micotoxinas em alimentos no Brasil constituem outras das limitações deste trabalho, principalmente no que diz respeito ao emparelhamento dos dados em termos espaciais e temporais. No entanto, para este estudo foram obtidos dados recentes para elaborar a estimativa de exposição (consumo alimentar).

Para os cálculos das estimativas de exposição à aflatoxinas e o número estimado de casos de CHC, foi considerado somente o consumo de amendoim e produtos derivados do amendoim, desconsiderando o facto de que o consumo de outros alimentos também pode influenciar nestas estimativas. Deste mesmo modo, somente a exposição através do consumo foi considerada, sendo que a exposição também pode ocorrer através de outras vias.

Além disto, os dados sobre o consumo alimentar encontrados incluíam o consumo de doces à base de amendoim, enquanto que os dados sobre a ocorrência de aflatoxinas em alimentos incluíam produtos derivados do amendoim, caracterizando assim outra limitação neste estudo.



## 6. Conclusões

O presente estudo visou a identificação das lacunas existentes na evidência científica disponível e que contribuem para as incertezas na avaliação de impacto em saúde decorrente da exposição à aflatoxinas.

Foi possível comprovar a hipótese colocada para este estudo: a população do Brasil está exposta a aflatoxinas através do consumo de alimentos e apresenta um risco acrescido para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Dentre as incertezas e limitações descritas pelos estudos avaliados, encontram-se: as incertezas quanto à mudança de padrão alimentar da população durante os últimos anos, a medição incorreta dos hábitos alimentares individuais através dos dados de frequência alimentar, os padrões alimentares que diferem entre as regiões, as estimativas de exposição imprecisas por conta da distribuição heterogênea das aflatoxinas e de seus diferentes potenciais carcinogênicos, a insuficiência de dados em relação à contaminação de certos alimentos por aflatoxinas, o número reduzido de dados epidemiológicos sobre a exposição a aflatoxina, as diferenças geográficas na ocorrência de aflatoxinas, a influência de outras doenças ou resultados em saúde que podem ocorrer simultaneamente, como VHB e VHC, no desenvolvimento dos casos de CHC, e que podem influenciar os DALYs, e a necessidade de novos estudos incluindo outros alimentos que também possam estar contaminados por aflatoxinas a fim de se obter estimativas mais abrangentes.

Através do estudo de caso foi possível estimar a exposição à aflatoxinas no Brasil através do consumo de produtos à base de amendoim para adolescentes (0,05 ng/kg pc/dia), adultos (0,02 ng/kg pc/dia), idosos (0,03 ng/kg pc/dia), homens (0,03 ng/kg pc/dia) e mulheres (0,03 ng/kg pc/dia), estimar o número de casos extra de HCC por 100.000 pessoas-ano (0,0008; 0,0003; 0,0005; 0,0005 e 0,005, para os mesmos grupos respetivamente) e estimar a carga da doença através do cálculo dos DALYs (0,004; 0,002; 0,002; 0,002 e 0,003 por 100 000 habitantes, respetivamente). Foram ainda incluídos resultados que expressam a carga de doença associada a um cenário de exposição elevada e menos provável, mas ainda assim possível.

Apesar de o impacto em saúde resultante do estudo de caso do presente trabalho não se mostrar elevado, pelo reduzido número de casos extra de CHC estimado e reduzido número de DALYs estimado, é importante que as estratégias de controlo de alimentos contaminados por aflatoxinas devam existir e sejam reforçadas continuamente como medida de prevenção de doença e promoção da saúde, tendo em vista os efeitos prejudiciais à saúde humana das aflatoxinas. A ocorrência de aflatoxinas é de grande

relevância para monitorização e avaliação contínua da provável exposição e impacto da carga de doença associada a esta micotoxina através do consumo de amendoim. É também importante realçar o facto de as dificuldades reportadas por outros autores na realização de estudos de impacto em saúde, tenham sido também verificadas na elaboração do presente estudo. Comprova-se assim a necessidade de estudos adicionais e mais aprofundados no que diz respeito à investigação epidemiológica dos efeitos das micotoxinas na saúde humana, bem como um reforço da necessidade de disponibilização de dados, para que este tipo de estudos represente cada vez mais a carga de doença da população.

## 7. Referências

- ALVITO, P. C. *et al.* - Occurrence of aflatoxins and ochratoxin a in baby foods in Portugal. **Food Analytical Methods**. 3:1 (2010) 22–30. doi: [10.1007/s12161-008-9064-x](https://doi.org/10.1007/s12161-008-9064-x).
- ANDRADE, P. D. *et al.* - Aflatoxins in food products consumed in Brazil: a preliminary dietary risk assessment. **Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment**. 30:1 (2013) 127–136. doi: [10.1080/19440049.2012.720037](https://doi.org/10.1080/19440049.2012.720037).
- ASSUNÇÃO, R. *et al.* - Climate change and the health impact of aflatoxins exposure in Portugal: an overview. **Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment**. 35:8 (2018) 1610–1621. doi: [10.1080/19440049.2018.1447691](https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1447691).
- ASSUNCAO, R.; SILVA, M. J.; ALVITO, P. - Challenges in risk assessment of multiple mycotoxins in food. **World Mycotoxin Journal**. 9:5 (2016) 791–811. doi: [10.3920/WMJ2016.2039](https://doi.org/10.3920/WMJ2016.2039).
- BATTILANI, P. *et al.* - Aflatoxin B1 contamination in maize in Europe increases due to climate change. **Scientific Reports**. 6:1 (2016) 24328. doi: [10.1038/srep24328](https://doi.org/10.1038/srep24328).
- BENNETT, J. W.; KLICH, M. - Mycotoxins. **Clinical Microbiology Reviews**. 16:3 (2003) 497–516. doi: [10.1128/CMR.16.3.497-516.2003](https://doi.org/10.1128/CMR.16.3.497-516.2003).
- BRASIL. Ministério da Saúde - **Guia alimentar para a população brasileira**. 2. ed. Brasília : Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica, 2014. ISBN 978-85-334-2176-9.
- CHEN, T. *et al.* - Burden of disease associated with dietary exposure to aflatoxins in China in 2020. **Nutrients**. 14:5 (2022) 1027. doi: [10.3390/nu14051027](https://doi.org/10.3390/nu14051027).
- CHIN, C. K.; ABDULLAH, A.; SUGITA-KONISHI, Y. - Dietary intake of aflatoxins in the adult Malaysian population: an assessment of risk. **Food Additives & Contaminants. Part B, Surveillance**. 5:4 (2012) 286–294. doi: [10.1080/19393210.2012.713028](https://doi.org/10.1080/19393210.2012.713028).
- DEVLEESSCHAUWER, B. *et al.* - DALY calculation in practice: a stepwise approach. **International Journal of Public Health**. 59:3 (2014) 571–574. doi: [10.1007/s00038-014-0553-y](https://doi.org/10.1007/s00038-014-0553-y).
- EFSA - Deoxynivalenol in food and feed: occurrence and exposure. **European Food Safety Authority Journal**. 11:10 (2013) 3379. doi: [10.2903/j.efsa.2013.3379](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3379).
- EFSA - Evaluation of the increase of risk for public health related to a possible temporary derogation from the maximum level of deoxynivalenol, zearalenone and fumonisins for maize and maize products. **European Food Safety Authority Journal**. 12:5 (2014) 3699. doi: [10.2903/j.efsa.2014.3699](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3699).
- EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN - Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of zearalenone in food. **European Food Safety Authority Journal**. 9:6 (2011) 2197. doi: [10.2903/j.efsa.2011.2197](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2197).
- EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN *et al.* - Risks to human and animal health related to the presence of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms in food and feed. **European Food Safety Authority Journal**. 15:9 (2017a) e04718. doi: [10.2903/j.efsa.2017.4718](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4718).
- EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN *et al.* - Risks for animal health related to the presence of zearalenone and its modified forms in feed. **European Food Safety Authority Journal**. 15:7 (2017b) e04851. doi: [10.2903/j.efsa.2017.4851](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4851).

EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN *et al.* - Risk assessment of aflatoxins in food. **European Food Safety Authority Journal**. 18:3 (2020a) e06040. doi: [10.2903/j.efsa.2020.6040](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6040).

EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN *et al.* - Risk assessment of ochratoxin A in food. **European Food Safety Authority Journal**. 18:5 (2020b) e06113. doi: [10.2903/j.efsa.2020.6113](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6113).

ESKOLA, M. *et al.* - Towards a dietary-exposome assessment of chemicals in food: An update on the chronic health risks for the European consumer. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. 60:11 (2020) 1890–1911. doi: [10.1080/10408398.2019.1612320](https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1612320).

EUROPEAN COMMISSION; DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND CONSUMERS - **RASFF, the Rapid Alert System for Food and Feed: 2012 annual report**. Luxembourg : Publications Office of the European Union, 2013. ISBN 978-92-79-28611-7.

FAO - **Thinking about the future of food safety: a foresight report**. Rome : Food and Agriculture Organization, 2022. ISBN 978-92-5-135783-5.

FAO/IAEA - **Manual on the application of the HACCP system in mycotoxin prevention and control**. Rome : FAO, 2001 [Em linha]. [Consult. 08 jan. 2024]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.fao.org/3/y1390e/y1390e00.htm>>.

GIBB, H. *et al.* - World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of four foodborne chemical toxins, 2010: a data synthesis. **F1000Research**. (2015) 1393. doi: [10.12688/f1000research.7340.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.7340.1).

IARC - **Chemical Agents and Related Occupations**. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2012. ISBN 978-92-832-1323-9.

IARC - **Mycotoxins and human health (Chapter 6)**. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2020.

IARC; WHO - **Cancer fact sheets: liver cancer**. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2016.

IBGE - **Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil**. Rio de Janeiro : Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2019a.

IBGE - **Pesquisa Nacional de Saúde: atenção primária à saúde e informações antropométricas** [Em linha]. Rio de Janeiro : Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2019b. [Consult. 12 dez. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns>>.

IBGE - **Panorama do Censo 2022: população** [Em linha]. Rio de Janeiro : Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2022. [Consult. 12 dez. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>>.

IHME - **2019 Global Burden of Disease (GBD) study results** [Em linha]. Seattle : Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, 2020. [Consult. 12 dez. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>>.

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 160/2022 – Diário Oficial da União, nº 126, de 6 de julho de 2022. Sec. 1 227.

JAGER, A. V. *et al.* - Assessment of aflatoxin intake in São Paulo, Brazil. **Food Control**. 33:1 (2013) 87–92. doi: [10.1016/j.foodcont.2013.02.016](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.02.016).

JANIĆ HAJNAL, E. *et al.* - Aflatoxins contamination of maize in Serbia: the impact of weather conditions in 2015. **Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry,**

**Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment.** 34:11 (2017) 1999–2010. doi: [10.1080/19440049.2017.1331047](https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1331047).

JECFA. WHO - **Aflatoxins. Safety evaluation of certain food additives and contaminants.** [Em linha]. Rome : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1998. (WHO Food Additives Series; 40). [Consult. 08 jan. 2024]. Disponível em WWW:<URL:<https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je16.htm>>.

KATSURAYAMA, A. M. *et al.* - Occurrence of Aspergillus section Flavi and aflatoxins in Brazilian rice: from field to market. **International Journal of Food Microbiology.** 266 (2018) 213–221. doi: [10.1016/j.ijfoodmicro.2017.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.12.008).

LI, F. Q. *et al.* - Aflatoxins and fumonisins in corn from the high-incidence area for human hepatocellular carcinoma in Guangxi, China. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.** 49:8 (2001) 4122–4126. doi: [10.1021/jf010143k](https://doi.org/10.1021/jf010143k).

LIU, Y. *et al.* - Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer.** 48:14 (2012) 2125–2136. doi: [10.1016/j.ejca.2012.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.009).

LIU, Y.; WU, F. - Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. **Environmental Health Perspectives.** 118:6 (2010) 818–824. doi: [10.1289/ehp.0901388](https://doi.org/10.1289/ehp.0901388).

MAGRINE, I. C. O. *et al.* - Intake of aflatoxins through the consumption of peanut products in Brazil. **Food Additives & Contaminants. Part B, Surveillance.** 4:2 (2011) 99–105. doi: [10.1080/19393210.2011.561931](https://doi.org/10.1080/19393210.2011.561931).

MARTINS, C. *et al.* - Exposure assessment of Portuguese population to multiple mycotoxins: The human biomonitoring approach. **International Journal of Hygiene and Environmental Health.** 222:6 (2019) 913–925. doi: [10.1016/j.ijheh.2019.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.06.010).

MARTINS, C. *et al.* - Burden of disease associated with dietary exposure to carcinogenic aflatoxins in Portugal using human biomonitoring approach. **Food Research International (Ottawa, Ont.).** 134 (2020) 109210. doi: [10.1016/j.foodres.2020.109210](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109210).

MARTINS, L. M. *et al.* - The biodiversity of Aspergillus section Flavi and aflatoxins in the Brazilian peanut production chain. **Food Research International (Ottawa, Ont.).** (2017) 101–107. doi: [10.1016/j.foodres.2017.02.006](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.02.006).

MATUMBA, L. *et al.* - Probabilistic dietary based estimation of the burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma among adult Malawians. **World Mycotoxin Journal.** 12:4 (2019) 409–419. doi: [10.3920/WMJ2018.2346](https://doi.org/10.3920/WMJ2018.2346).

MIDIO, A. F.; CAMPOS, R. R.; SABINO, M. - Occurrence of aflatoxins B1, B2, G1 and G2 in cooked food components of whole meals marketed in fast food outlets of the city of São Paulo, SP, Brazil. **Food Additives and Contaminants.** 18:5 (2001) 445–448. doi: [10.1080/02652030120070](https://doi.org/10.1080/02652030120070).

MURRAY, C. J. L.; LOPEZ, A. D. - Measuring the global burden of disease. **The New England Journal of Medicine.** 369:5 (2013) 448–457. doi: [10.1056/NEJMr1201534](https://doi.org/10.1056/NEJMr1201534).

MURRAY, C. J. L.; LOPEZ, A. D. - Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study. **The Lancet.** 390:10100 (2017) 1460–1464. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32367-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32367-X).

NJOMBWA, C. A. *et al.* - Aflatoxin M1 in raw cow milk and associated hepatocellular carcinoma risk among dairy farming households in Malawi. **Mycotoxin Research.** 37:1 (2021) 89–96. doi: [10.1007/s12550-020-00417-5](https://doi.org/10.1007/s12550-020-00417-5).

NORDSTRÖM, K. *et al.* - Food and health: individual, cultural, or scientific matters? **Genes & Nutrition.** 8:4 (2013) 357–363. doi: [10.1007/s12263-013-0336-8](https://doi.org/10.1007/s12263-013-0336-8).

- OMER, R. E. *et al.* - Aflatoxin and liver cancer in Sudan. **Nutrition and Cancer**. 32:3 (1998) 174–180. doi: [10.1080/01635589809514737](https://doi.org/10.1080/01635589809514737).
- PLEADIN, J. *et al.* - Aflatoxin B1 occurrence in maize sampled from Croatian farms and feed factories during 2013. **Food Control**. (2014) 286–291. doi: [10.1016/j.foodcont.2013.12.022](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.12.022).
- QIN, M. *et al.* - Spatial analysis of dietary exposure of aflatoxins in peanuts and peanut oil in different areas of China. **Food Research International (Ottawa, Ont.)**. (2021) 140:109899. doi: [10.1016/j.foodres.2020.109899](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109899).
- REGULAMENTO (UE) n.º 2023/915 de 23-04-25. JO L 119 5-5-2023. 103–120.
- SAAD-HUSSEIN, A. *et al.* – Work: related airborne fungi and the biological levels of mycotoxin in textile workers. **Journal of applied Sciences Research**. 8:2 (2012) 719–726.
- SAAD-HUSSEIN, A. *et al.* - Carcinogenic effects of aflatoxin B1 among wheat handlers. **International Journal of Occupational and Environmental Health**. 20:3 (2014) 215–219. doi: [10.1179/2049396714Y.0000000069](https://doi.org/10.1179/2049396714Y.0000000069).
- SCHATZMAYR, G.; STREIT, E. - Global occurrence of mycotoxins in the food and feed chain: facts and figures. **World Mycotoxin Journal**. 6:3 (2013) 213–222. doi: [10.3920/WMJ2013.1572](https://doi.org/10.3920/WMJ2013.1572).
- STROSNIDER, H. *et al.* - Workgroup report: public health strategies for reducing aflatoxin exposure in developing countries. **Environmental Health Perspectives**. 114:12 (2006) 1898–1903. doi: [10.1289/ehp.9302](https://doi.org/10.1289/ehp.9302).
- TABUC, C. *et al.* - Molds and mycotoxin content of cereals in Southeastern Romania. **Journal of Food Protection**. 72:3 (2009) 662–665. doi: [10.4315/0362-028x-72.3.662](https://doi.org/10.4315/0362-028x-72.3.662).
- TURNA, N. S. *et al.* - Aflatoxin M1 in milk does not contribute substantially to global liver cancer incidence. **The American Journal of Clinical Nutrition**. 115:6 (2022) 1473–1480. doi: [10.1093/ajcn/nqac033](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac033).
- VAGHELA, S.; AFSHARI, R. - Comparative cancer risk assessment to estimate risk of hepatocellular carcinoma attributable to dietary exposure of aflatoxin through a surrogate (maize) in Eastern Mediterranean Region (Iran) as compared to East (Canada) and West Pacific (China) regions. **Asia Pacific Journal of Medical Toxicology**. 6:3 (2017) 67–73. doi: [10.22038/apjmt.2017.9395](https://doi.org/10.22038/apjmt.2017.9395).
- VETTORAZZI, A.; LÓPEZ DE CERAIN, A. - Mycotoxins as food carcinogens. Em **Environmental Mycology in Public Health**. Amsterdam : Academic Press, 2016. ISBN 978-0-12-411471-5. p. 261–298.
- WAMBUI, J. M. *et al.* - Application of probabilistic modeling to quantify the reduction levels of hepatocellular carcinoma risk attributable to chronic aflatoxins exposure. **Nutrition and Cancer**. 69:1 (2017) 1–13. doi: [10.1080/01635581.2017.1247892](https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1247892).
- WANG, X. *et al.* - Using disease-burden method to evaluate the strategies for reduction of aflatoxin exposure in peanuts. **Toxicology Letters**. (2019) 75–81. doi: [10.1016/j.toxlet.2019.07.006](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.07.006).
- WHO - **WHO human health risk assessment toolkit: chemical hazards**. Geneva : World Health Organization, 2010. ISBN 978 92 4 154807 6.
- WHO - **WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne diseases burden epidemiology reference group 2007-2015**. Geneva : World Health Organization, 2015. ISBN 978-92-4-156516-5.

WHO - **Mycotoxins** [Em linha]. Geneva : World Health Organization, 2023. [Consult. 08 jan. 2024]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/mycotoxins>>.

WILD, C. P.; GONG, Y. Y. - Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. **Carcinogenesis**. 31:1 (2010) 71–82. doi: [10.1093/carcin/bgp264](https://doi.org/10.1093/carcin/bgp264).

WU, F.; GROOPMAN, J. D.; PESTKA, J. J. - Public health impacts of foodborne mycotoxins. **Annual Review of Food Science and Technology**. 5:1 (2014) 351–372. doi: [10.1146/annurev-food-030713-092431](https://doi.org/10.1146/annurev-food-030713-092431).

YOGENDRARAJAH, P. *et al.* - Public health risk associated with the co-occurrence of mycotoxins in spices consumed in Sri Lanka. **Food and Chemical Toxicology**. 74 (2014) 240–248. doi: [10.1016/j.fct.2014.10.007](https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.10.007).



## 8. Anexo I

Tabela i - Visão geral dos estudos de estimativa de carga de doença por fatores de risco ambientais

Contaminante químico	Substância	Cálculo avaliação de impacto na saúde de referência	Metodologia	População alvo	Região alvo	Resolução temporal	Resolução espacial	Nível de exposição	Efeito na saúde	Função de dose-resposta (FDR)	Especificações FDR (humano, <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> )	Declive FDR
Mycotoxinas	Aflatoxina B1 (AFB1)	10.1289/ehp.0901388	Casos de CHC induzido por aflatoxina	População geral	Global	2000-2010	Os países foram agrupados por regiões designadas pela OMS	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infeção crónica por VHB
												0,30 casos correspondentes para indivíduos com infeção crónica por VHB
	Aflatoxina B1 (AFB1)	<a href="http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040je01.htm">10.1016/j.eica.2012.02.009</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina	População geral, populações HBV+ e HBV-	Global	Até 2011	Global	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infeção crónica por VHB
												0,30 casos correspondentes para indivíduos com infeção crónica por VHB

Tabela i - Visão geral dos estudos de estimativa de carga de doença por fatores de risco ambientais

Contaminante químico	Substância	Cálculo avaliação de impacto na saúde de referência	Metodologia	População alvo	Região alvo	Resolução temporal	Resolução espacial	Nível de exposição	Efeito na saúde	Função de dose-resposta (FDR)	Especificações FDR (humano, <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> )	Declive FDR
	Aflatoxina B1 (AFB1)	<a href="https://www.who.int/publications/item/9789241565165">https://www.who.int/publications/item/9789241565165</a>	DALYs	População geral	Global	2007-2015	Global	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infeção crónica por VHB 0,30 casos correspondentes para indivíduos com infeção crónica por VHB
	Aflatoxinas (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2, AFM1)	10.1080/19440049.2018.1447691	Casos de CHC induzido por aflatoxina  DALYs	População geral	Portugal	2007-2017	País	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infeção crónica por VHB 0,30 casos correspondentes para indivíduos com infeção crónica por VHB
	Aflatoxinas (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2, AFM1)	<a href="https://doi.org/10.1016/j.fores.2020.109210">10.1016/j.fores.2020.109210</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina  DALYs	População geral	Portugal	2015-2016	País	Background	Carcinoma Hepatocelular	JECFA 2017  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29144071">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29144071</a>	Humano	0,017 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas em indivíduos sem infeção crónica pelo VHB

Tabela i - Visão geral dos estudos de estimativa de carga de doença por fatores de risco ambientais

Contaminante químico	Substância	Cálculo avaliação de impacto na saúde de referência	Metodologia	População alvo	Região alvo	Resolução temporal	Resolução espacial	Nível de exposição	Efeito na saúde	Função de dose-resposta (FDR)	Especificações FDR (humano, <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> )	Declive FDR
	Aflatoxinas (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2, AFM1)	10.2903/j.efs.a.2020.6040	Casos de CHC induzido por aflatoxina	População geral	Europa	2007-2018	Europa	Background	Carcinoma Hepatocelular	JECFA 2017  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29144071">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29144071</a>	Humano	0,017 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas em indivíduos sem infecção crónica pelo VHB
	Aflatoxinas (AFB1, AFB2)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10050268/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10050268/</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina	População geral	Sudão	Mai-Nov 1995	Pais	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infecção crónica por VHB  0,30 casos correspondentes para indivíduos com infecção crónica por VHB

Tabela i - Visão geral dos estudos de estimativa de carga de doença por fatores de risco ambientais

Contaminante químico	Substância	Cálculo avaliação de impacto na saúde de referência	Metodologia	População alvo	Região alvo	Resolução temporal	Resolução espacial	Nível de exposição	Efeito na saúde	Função de dose-resposta (FDR)	Especificações FDR (humano, <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> )	Declive FDR
	Aflatoxina M1 (AFM1)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33216318/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33216318/</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina	Adultos e crianças de zonas agroecológicas	Maláui	Out-Dez 2018	Adultos e crianças	<i>Background</i>	Carcinoma Hepatocelular	<a href="#">JECFA 2017</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infeção crónica por VHB  0,30 casos correspondentes para indivíduos com infeção crónica por VHB
	Aflatoxina M1 (AFM1)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35470382/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35470382/</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina	População geral	Global	2010 a 2021	Global	<i>Background</i>	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infeção crónica por VHB  0,30 casos correspondentes para indivíduos com infeção crónica por VHB

Tabela i - Visão geral dos estudos de estimativa de carga de doença por fatores de risco ambientais

Contaminante químico	Substância	Cálculo avaliação de impacto na saúde de referência	Metodologia	População alvo	Região alvo	Resolução temporal	Resolução espacial	Nível de exposição	Efeito na saúde	Função de dose-resposta (FDR)	Especificações FDR (humano, <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> )	Declive FDR
	Aflatoxina	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268003/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268003/</a>	DALYs	População geral	China	Jan 2010 até Dez 2020	País	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infecção crónica por VHB  0,30 casos correspondentes para indivíduos com infecção crónica por VHB
	Aflatoxina (AFB1)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455891/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455891/</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina	Famílias/agregados familiares das regiões Norte e Sul	Sri Lanka	2011-2012	País	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas em indivíduos sem infecção crónica pelo VHB
	Aflatoxinas (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33648201/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33648201/</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina	População geral	China	2013-2018	País	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infecção crónica por VHB  0,30 casos correspondentes para indivíduos com infecção crónica por VHB

Tabela i - Visão geral dos estudos de estimativa de carga de doença por fatores de risco ambientais

Contaminante químico	Substância	Cálculo avaliação de impacto na saúde de referência	Metodologia	População alvo	Região alvo	Resolução temporal	Resolução espacial	Nível de exposição	Efeito na saúde	Função de dose-resposta (FDR)	Especificações FDR (humano, <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> )	Declive FDR
	Aflatoxinas (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2) e fumonisinas B1, B2 e B3	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11513719/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11513719/</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina	Famílias de agricultores da região autónoma de Guangxi	China	Outubro 1998	Guangxi, China	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas em indivíduos sem infeção crónica pelo VHB
	Aflatoxina (AFB1)	<a href="https://doi.org/10.3920/WMJ2018.2346">https://doi.org/10.3920/WMJ2018.2346</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina	População adulta da Malásia	Maláui	2016	País	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="#">JECFA 2017</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infeção crónica por VHB  0,30 casos correspondentes para indivíduos com infeção crónica por VHB
	Aflatoxina	<a href="https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.07.006">10.1016/j.toxlet.2019.07.006</a>	DALYs	Adultos taiwaneses (18 a 65 anos)	Taiwan	2005-2008	País	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="#">JECFA 2017</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infeção crónica por VHB  0,30 casos correspondentes para indivíduos com infeção crónica por VHB

Tabela i - Visão geral dos estudos de estimativa de carga de doença por fatores de risco ambientais

Contaminante químico	Substância	Cálculo avaliação de impacto na saúde de referência	Metodologia	População alvo	Região alvo	Resolução temporal	Resolução espacial	Nível de exposição	Efeito na saúde	Função de dose-resposta (FDR)	Especificações FDR (humano, <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> )	Declive FDR
	Aflatoxina	<a href="https://doi.org/10.22038/api.mt.2017.9395">https://doi.org/10.22038/api.mt.2017.9395</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina	População geral	Global	1999-2017	Os países foram agrupados por regiões designadas pela OMS	<i>Background</i>	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infeção crónica por VHB  0,30 casos correspondentes para indivíduos com infeção crónica por VHB
	Aflatoxina (AFB1)	<a href="https://doi.org/10.1080/19393210.2012.713028">10.1080/19393210.2012.713028</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina	População adulta da Malásia (18 a 59 anos)	Malásia	2003	País	<i>Background</i>	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infeção crónica por VHB  0,30 casos correspondentes para indivíduos com infeção crónica por VHB

Tabela i - Visão geral dos estudos de estimativa de carga de doença por fatores de risco ambientais

Contaminante químico	Substância	Cálculo avaliação de impacto na saúde de referência	Metodologia	População alvo	Região alvo	Resolução temporal	Resolução espacial	Nível de exposição	Efeito na saúde	Função de dose-resposta (FDR)	Especificações FDR (humano, <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> )	Declive FDR
	Aflatoxina (AFB1)	<a href="http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2017.1247892">http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2017.1247892</a>	Casos de CHC induzido por aflatoxina	População rural	Quênia	2004-2015	País	Background	Carcinoma Hepatocelular	<a href="http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040je01.htm">http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040je01.htm</a>	Humano	0,01 casos/100.000/ano/nanograma/quilograma de peso corporal por dia de exposição às aflatoxinas para indivíduos sem infecção crónica por VHB  0,30 casos correspondentes para indivíduos com infecção crónica por VHB

Tabela ii - Frequencia de consumo alimentar, consumo alimentar médio per capita e percentual de consumo fora do domicílio, por sexo, segundo os alimentos e preparações - Brasil - período 2017-2018

Alimentos e preparações	Frequência de consumo alimentar (%)			Consumo alimentar médio <i>per capita</i> (g/dia)			Consumo fora do domicílio (% em relação ao total consumido)		
	Total	Homem	Mulher	Total	Homem	Mulher	Total	Homem	Mulher
Doces à base de amendoim	0,7	0,6	0,7	0,3	0,3	0,3	20,0	20,2	19,8

Nota: Referente ao primeiro dia de recordatório de 24 horas.

Fonte: IBGE - Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro : Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2019a.

Tabela iii - Frequência de consumo alimentar, consumo alimentar médio per capita e percentual de consumo fora do domicílio dos adolescentes, adultos e idosos, segundo os alimentos e preparações - Brasil - período 2017-2018

Alimentos e preparações	Frequência de consumo alimentar (%)			Consumo alimentar médio <i>per capita</i> (g/dia)			Consumo fora do domicílio (% em relação ao total consumido)		
	Adolescentes	Adultos	Idosos	Adolescentes	Adultos	Idosos	Adolescentes	Adultos	Idosos
Doces à base de amendoim	0,8	0,6	0,8	0,4	0,2	0,3	16,0	23,4	16,2

Nota: Referente ao primeiro dia de recordatório de 24 horas.

Fonte: IBGE - Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro : Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2019a.

Tabela iv – Aflatoxinas em produtos à base de amendoim no Brasil

Produto	Amostras positivas <sup>a</sup> /analizadas	Todas as amostras		Amostras positivas <sup>a</sup>	
		Média ± DP (µg/kg)	Variação (µg/kg)	Média ± DP (µg/kg)	Variação (µg/kg)
Produtos derivados de amendoim (manteiga de amendoim e doces de amendoim)	8/295	6,7 ± 24,1	< 4–340	101,5 ± 117,1	15,0–340,0

Notas: <sup>a</sup> Pelo menos para AFB1, ≥ 2 µg/kg

Fonte: ANDRADE, P. D. *et al.* - Aflatoxins in food products consumed in Brazil: a preliminary dietary risk assessment. **Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment**. 30:1 (2013) 127–136. doi: [10.1080/19440049.2012.720037](https://doi.org/10.1080/19440049.2012.720037).

Tabela v - Avaliação da exposição, número de casos extra de CHC e anos de vida ajustados por incapacidade para a população brasileira atribuíveis à exposição a aflatoxinas por consumo de amendoim.

Avaliação da Exposição					Número de casos extra			Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALYs)								
Grupo etário	Peso corporal (kg)	Consumo alimentar (g/dia)	Ocorrência (µg/kg)	Exposição (ng/kg pc/dia)	Dose-resposta	Nº de casos CHC	Taxa DALY média	Taxa DALY - limite inferior	Taxa DALY - limite superior	População Brasil (n)	DALYs/100 000 habitantes (média)	DALYs/100 000 habitantes (limite inferior)	DALYs/100 000 habitantes (limite superior)	DALYs população total (média)	DALYs população total (limite inferior)	DALYs população total (limite superior)
Adolescentes	58,0	0,4	média	6,7	0,017	0,0008	4,82	4,24	5,47	203080756	0,004	0,003	0,004	8	7	9
		0,4	máximo	340		2,34					0,0399	0,192	0,169	0,218	390	343
Adultos	70,4	0,2	média	6,7	0,02	0,0003					0,002	0,001	0,002	3	3	4
		0,2	máximo	340		0,97					0,0164	0,079	0,070	0,090	161	141
Idosos	68,8	0,3	média	6,7	0,03	0,0005					0,002	0,002	0,003	5	4	6
		0,3	máximo	340		1,48					0,0252	0,121	0,107	0,138	247	217
Homens	71,8	0,3	média	6,7	0,03	0,0005					0,002	0,002	0,003	5	4	5
		0,3	máximo	340		1,42					0,0241	0,116	0,102	0,132	236	208
Mulheres	63,42	0,3	média	6,7	0,03	0,0005					0,003	0,002	0,003	5	5	6
		0,3	máximo	340		1,61					0,0273	0,132	0,116	0,150	268	235