

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

TAMIRES DE SOUZA MORA

**MODELOS ANIMAIS DE MICOTOXICOSES:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

PORTO ALEGRE

2024/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**MODELOS ANIMAIS DE MICOTOXICOSES:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Autor: Tamires de Souza Mora
Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como
requisito parcial para a obtenção da graduação em
Medicina Veterinária
Orientador: Régis Adriel Zanette

**PORTO ALEGRE
2024/1**

CIP - Catalogação na Publicação

Mora, Tamires de Souza
MODELOS ANIMAIS DE MICOTOXICOSES: REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA / Tamires de Souza Mora. -- 2024.
66 f.
Orientador: Régis Adriel Zanette.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

1. Micotoxina;. 2. Modelos animais;. 3.
Micotoxicose.. I. Adriel Zanette, Régis, orient. II.
Título.

TAMIRES DE SOUZA MORA

MODELOS ANIMAIS DE MICOTOXICOSES – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aprovado em 15/08/2024

APROVADO POR:

Prof. Dr. Régis Adriel Zanette
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Carlos Tadeu Pipi Salle
Membro da Comissão

Prof. Dr. Welden Panziera
Membro da Comissão

Dedico este trabalho aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Apenas a oportunidade de poder estar aqui, sentada, em casa, escrevendo, já é um motivo de agradecimento. E por mais conturbada que tenha sido essa trajetória, as adversidades também ajudaram a retomar um sentido de propósito e força na minha vida, dois sentimentos que movem e impulsionam o meu ser. Sabendo disso, agradeço a mim, principalmente, por me manter resiliente em todos os momentos.

Cada pessoa que cruzou essa jornada fez com que, nesse momento, eu conseguisse dizer e sentir que aproveitei muito. Cada comida quentinha, café, chimarrão, conversa rápida, longa, superficial ou profunda, lagarteada no domingo, abraço, passeios, churrascos e jantares contribuíram para que esse momento fosse muito mais fácil. Eu sou uma pessoa muito privilegiada pelas pessoas que me acompanham, seja no plano terrestre ou no plano espiritual.

O meu bem mais valioso nessa vida, com certeza, é o meu conhecimento. E posso dizer, como mulher, soa como sinônimo de liberdade. E, por isso, serei eternamente grata aos meus pais, a minha dinda, as minhas avós e aos meus professores, em especial ao meu orientador Régis, que acreditou no meu potencial e sempre me mentoreou com paciência.

As minhas amigas, queria dizer que tenho muito orgulho da trajetória de todas e é gratificante poder dizer que estou rodeada de pessoas boas, esforçadas e inteligentes. Aos meus amigos, obrigada pelas trocas de conversas, pela presença e pelo carinho que me deram nessa última década.

E, por fim, um agradecimento especial aos meus pais, Elton e Adriane, e aos meus pets, vulgo irmãos, Mimi, Titiça, Patrícia, Pretinha e Pitoco, qualquer mérito meu é de vocês também. Obrigada por não medirem esforços em criar e manter a nossa família unida, feliz e repleta durante toda minha vida.

Não é o mais forte que sobrevive, nem o mais inteligente, mas o que melhor se adapta às mudanças. (Charles Darwin)

RESUMO

Esta revisão bibliográfica aborda a utilização de diferentes animais como modelos experimentais para entender as consequências decorrentes da ingestão de micotoxinas, produto do metabolismo secundário dos fungos. O assunto supracitado também carrega uma relevância na questão alimentar na saúde humana e animal, causando um impacto econômico para o estabelecimento de suas diretrizes. Elucidar as possibilidades dos modelos animais experimentais para análise metabólica, fisiopatogênica, etológica e potenciais efeitos neurotóxicos após exposição à micotoxina, abordando os resultados e comparando entre espécies, sumará dados que facilitarão a adoção de medidas apropriadas para a prevenção e a redução do problema na produção animal, assim como esclarecerá o diagnóstico na medicina humana. As micotoxicoses alimentares assumem um papel contínuo e sistemático de preocupação pública, pois, normalmente, se manifestam através de distúrbios gastrintestinais a curto prazo, mas longos prazos de exposição podem resultar em efeitos carcinogênicos e imunodeficiência e isso pode estar relacionado com o aumento da incidência de distúrbios comportamentais e oncológicos, tanto em humanos quanto em animais. Apesar de especulações, a maioria dos estudos voltados à exposição por micotoxinas foca sua abordagem na análise comportamental, já que o maior empecilho para o exercício comparativo entre humanos e animais é a diferença no tempo de vida. Por fim, esta revisão irá analisar os critérios avaliados entre os animais estudados expostos aos principais tipos de micotoxinas, de modo a estimular a continuidade de pesquisas por meio da facilitação dos estudos comparativos entre espécies.

Palavras-chave: micotoxina; modelos animais; micotoxicose; métodos de mitigação.

ABSTRACT

This literature review discusses the use of different animals as experimental models to understand the consequences of mycotoxin ingestion, a product of fungal secondary metabolism. This topic also holds relevance in the context of food and health in both humans and animals, causing an economic impact on the establishment of guidelines. Elucidating the possibilities of experimental animal models for metabolic, physiopathological, ethological, and potential neurotoxic effects analysis following mycotoxin exposure, by addressing the results, and comparing between species, will summarize data that will facilitate the adoption of appropriate measures for preventing and reducing the problem in animal production, as well as clarify diagnosis in human medicine. Foodborne mycotoxicoses present an ongoing and systematic concern for the public as they usually manifest through short-term gastrointestinal disturbances, but long-term exposure can result in carcinogenic effects and immunodeficiency, which may be related to an increase in the incidence of behavioral and oncological disorders in both humans and animals. Despite speculations, most studies focusing on mycotoxin exposure concentrate on behavioral analysis since the primary obstacle for comparative studies between humans and animals is the difference in lifespan. Lastly, this review will analyze the criteria evaluated among the studied animals exposed to the main types of mycotoxins, in order to encourage the continuation of research by facilitating comparative studies among species.

Keywords: mycotoxin; animal models; mycotoxicosis; mitigation methods.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Vias de exposição à micotoxinas	19
Figura 2 - Mapa global de ocorrência de micotoxinas e risco em diferentes regiões.....	22
Figura 3 - Estrutura química das principais aflatoxinas	23
Figura 4 - Origem e efeitos da AFB1 nos órgãos e suas respectivas lesões.....	24
Figura 5 - Estruturas químicas da série B das fumonisinas com variações baseadas.....	26
Figura 6 - Estrutura química da zearalenona	27
Figura 7 - Estrutura química da toxina deoxinivalenol	28
Figura 8 - Estrutura química da toxina T-2	28
Figura 9 - Estrutura química da ocratoxina A	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeito hepatotóxico em ratos, camundongos, suínos e peixes.....	44
Tabela 2– Efeito carcinogênico em ratos, camundongos, suínos e peixes	44
Tabela 3 – Efeito imunotóxico em ratos, camundongos, suínos e peixes	45
Tabela 4 – Efeito reprodutivo em ratos, camundongos, suínos e peixes.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFB1	Aflatoxina B1
AFB2	Aflatoxina B2
AFG1	Aflatoxina G1
AFG2	Aflatoxina G2
AFL	Aflatoxinas
AFM1	Aflatoxina M1
AFM2	Aflatoxina M2
CAST	Council for Agricultural Science and Technology
DON	Deoxinivalenol
FB1	Fumonisina B1
FUM	Fumonisina
HCC	Hepatocarcinoma
IARC	International Agency for Research on Cancer
OTA	Ocratoxina A
SNC	Sistema nervoso central
TRI	Tricotecenos
T-2	Toxina T-2
WHO	World Health Organization
ZEA	Zearalenona

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVO	16
2.1	OBJETIVO GERAL	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
4	REVISÃO DE LITERATURA	18
4.1	MICOTOXICOLOGIA	18
4.2	INTERFERÊNCIA AGROECONÔMICA DAS MICOTOXINAS	20
4.3	PRINCIPAIS MICOTOXINAS	21
4.3.1	Aflatoxinas	22
4.3.2	Fumonisinias	25
4.3.3	Zearalenona	26
4.3.4	Tricotecenos	27
4.3.4.1	<i>Deoxinivalenol</i>	27
4.3.4.2	<i>T-2</i>	28
4.3.5	Ocratoxina A.....	29
4.4	MODELOS ANIMAIS	29
4.4.1	Ratos e camundongos.....	30
4.4.1.1	<i>AFB1</i>	30
4.4.1.2	<i>FBI</i>	32
4.4.1.3	<i>ZEA</i>	33
4.4.1.4	<i>DON</i>	33
4.4.1.5	<i>T-2</i>	34
4.4.1.6	<i>OTA</i>	35
4.4.2	Aves.....	35
4.4.2.1	<i>AFB1</i>	35
4.4.2.2	<i>FBI</i>	36
4.4.2.3	<i>ZEA</i>	36
4.4.2.4	<i>DON</i>	37
4.4.2.5	<i>T-2</i>	37
4.4.2.6	<i>OTA</i>	37

4.4.3	Suínos	38
4.4.3.1	<i>AFB1</i>	38
4.4.3.2	<i>FBI</i>	38
4.4.3.3	<i>ZEA</i>	38
4.4.3.4	<i>DON</i>	39
4.4.3.5	<i>T-2</i>	40
4.4.3.6	<i>OTA</i>	40
4.4.4	Peixes	41
4.4.4.1	<i>AFB1</i>	41
4.4.4.2	<i>FBI</i>	41
4.4.4.3	<i>ZEA</i>	42
4.4.4.4	<i>DON</i>	42
4.4.4.5	<i>T-2</i>	42
4.4.4.6	<i>OTA</i>	43
4.4.5	Principais efeitos deletérios das micotoxicoses	43
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
	REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

Micotoxinas são metabólitos secundários derivados do metabolismo dos fungos filamentosos. Essas podem ser inseridas na cadeia alimentar através de produtos de origem animal, ração, estoques de armazenagem e alimentos no geral, especialmente, por espécies dos gêneros *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*. Os mais proeminentes em alimentos são aflatoxinas (AFL), tricotecenos (TRI), zearalenona (ZEA), fumonisina (FUM) e ocratoxina A (OTA) (Furian *et al.*, 2022).

Os fungos produtores de micotoxinas podem ser classificados em fungos de campo ou de armazenamento. Os fungos de campo, como as espécies *Fusarium*, produzem micotoxinas nas culturas no campo, enquanto os fungos de armazenamento, como as espécies *Aspergillus* e *Penicillium*, produzem micotoxinas nas culturas após a colheita (Antonissen *et al.*, 2014). O crescimento de fungos em hospedeiros animais produz as doenças chamadas, coletivamente, de micoses, enquanto as exposições dietéticas, respiratórias, dérmicas e outras exposições a metabólitos fúngicos tóxicos produzem as doenças chamadas de micotoxicoses (Bennett; Klich, 2003).

Estima-se que 75% de todos os cereais produzidos no mundo estão contaminados por micotoxinas, podendo produzir toxicidade aguda ou crônica. Os efeitos mais comumente observados, após a exposição crônica, são carcinogênicos, teratogênicos, imunotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, reprodutivo e comportamental, tanto em humanos quanto em animais.

O Brasil, país líder em produção de alimentos e commodities, proporciona um ambiente ideal para o desenvolvimento já que esses microrganismos possuem versatilidade para crescerem em substratos e condições em que outros não crescem (Furian *et al.*, 2022). Objetivando proteger a saúde pública, garantindo alimentos seguros, fez-se necessária a elaboração da Instrução Normativa nº 160 da ANVISA, elaborada em 2022, estabelecendo os limites máximos tolerados de micotoxinas nos alimentos (BRASIL, 2022).

A abordagem de estudos laboratoriais com animais fornece informações de aplicabilidade na medicina humana e, esses trazem, principalmente, aspectos comportamentais a partir de uma investigação toxicológica. Dentre as espécies utilizadas como modelos animais, destacam-se, dentro da ordem mamífera, os roedores – especificamente, ratos –, suínos e coelhos, além de aves, peixes e alguns invertebrados.

Diante da necessidade de compilar dados de artigos de relevância na área, a fim de monitorar e estabelecer diretrizes na investigação da ação de micotoxinas em organismos animais, principalmente, no sistema nervoso central (SNC), surgiu esta revisão de literatura. Ademais, objetiva-se auxiliar os médicos veterinários atuantes na área de micotoxicologia na implementação de programas que permitam a adoção de medidas apropriadas para a prevenção e a redução do problema. Por conseguinte, estimula pesquisadores a ampliarem suas pesquisas para além da análise comportamental, vista a necessidade de entender o comportamento bioquímico, molecular, farmacológico e celular da exposição e da coexposição ou exposição mista às micotoxinas.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo desse trabalho de conclusão de curso é realizar uma revisão de literatura sobre os modelos animais utilizados para o estudo das micotoxicoses.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos específicos, têm-se:

- Compilar artigos científicos relacionados a experimentos realizados com diferentes espécies e seus resultados;
- Elucidar os parâmetros avaliados nesses estudos e comparar entre as diferentes espécies;
- Sumarizar os resultados das pesquisas abordadas.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho de conclusão de curso foi desenvolvido pelo modelo de revisão de literatura por meio do levantamento de materiais científicos descobertos a partir das palavras-chaves “*animal models*”, “*mycotoxicosis*”, “*mitigation methods*” e “*mycotoxin*” nos bancos de dados do Google Acadêmico, PubMed, Periódicos Capes, Science Direct e SciELO, adotando-se como critério de inclusão a pertinência ao tema. Em adicional, houve consulta em livros nacionais e internacionais, na área de farmacologia, nanomicotoxicologia, micotoxicologia e literatura sobre animais de laboratório, utilizando dados de capítulos específicos ou obra completa. Além disso, também foram incluídas, no trabalho, informações oriundas de teses, dissertações, revistas científicas e repositórios acadêmicos, visando criar um embasamento bibliográfico amplo e sólido.

O estudo foi desenvolvido com abordagem descritiva e interpretativa sobre os diferentes modelos animais após exposição à micotoxinas, com a intenção de relatar seus efeitos toxicológicos e medidas de controle.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 MICOTOXICOLOGIA

O termo "micotoxina" foi, inicialmente, citado por um médico veterinário em 1962, na cidade de Londres. Na época, ele observou que a morte de aproximadamente 100.000 perus estava relacionada à ingestão de amendoins contaminados com metabólitos secundários produzidos pelo fungo *Aspergillus flavus*, especificamente, a aflatoxina. Este evento sugeriu a possibilidade da existência de outros metabólitos fúngicos tóxicos (Bennett; Klich, 2003). Já o termo "micotoxicose" se refere à doença animal ou humana causada por alimentos contaminados com metabólitos secundários de fungos, contato com substratos mofados ou inalação de toxinas secretadas por esporos fúngicos (Ingle *et al.*, 2020). Ambos os termos remetem a um problema de segurança alimentar, campo concernente à saúde coletiva e, isso, se torna mais abrangente quando consideramos o clima do nosso país, característico de região tropical com alta umidade e temperatura ideal para crescimento e secreção da micotoxina.

Ingle *et al.* (2020, p. 11) definiram o termo "micotoxina" como:

metabólitos secundários de fungos que habitam as plantas nos períodos de pré e pós-colheita. As micotoxinas são metabólitos secundários de baixo peso molecular (cerca de 700Da), particularmente formadas por *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*. Essas substâncias são notavelmente prejudiciais para animais e seres humanos. As principais micotoxinas incluem aflatoxina B1 (AFB1), aflatoxina G1 (AFG1), ocratoxina A (OTA), desoxinivalenol (DON), nivalenol, fumonisina (FUM), zearalenona (ZEA), patulina e citrinina, que são produzidas principalmente por *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*.

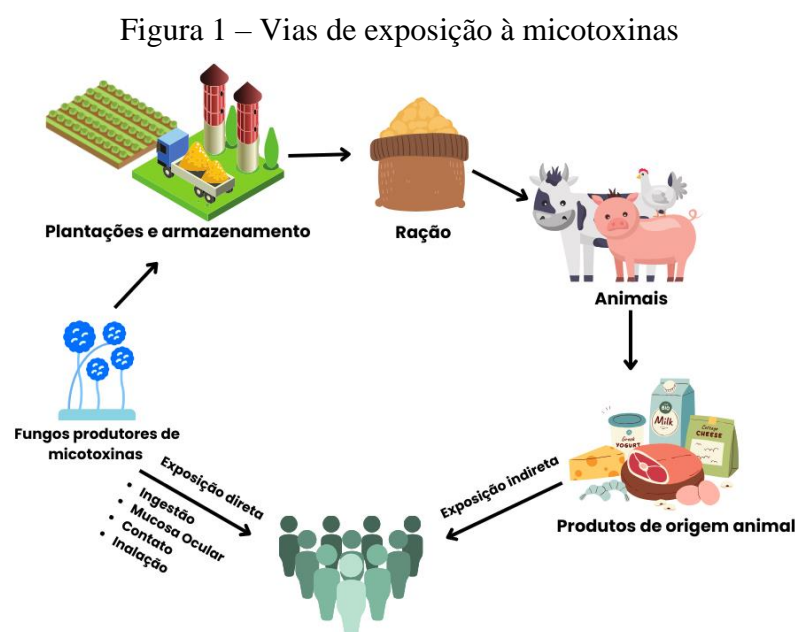
Aproximadamente 300.000 tipos diferentes de micotoxinas foram investigados no reino Fungi, entretanto, uma minoria pode causar doença em humanos e animais (Ingle *et al.*, 2020). As toxinas produzidas por fungos toxigênicos podem ser divididas em dois grupos: toxinas não peptídicas e toxinas peptídicas venenosas, sendo que a maioria dos fungos pode secretar mais de uma micotoxina (Ingle *et al.*, 2020). A ocorrência de mais de uma micotoxina em *commodities* é comum e pode gerar reações de sinergismo. Fatores contribuintes para o aparecimento desses agentes em comida ou ração são as condições de armazenamento, ambiente e clima. Muitas vezes, a maioria desses fatores está além do controle humano (Hussein; Brasel, 2001).

O mecanismo de formação das micotoxinas ocorre por meio do acúmulo de precursores metabólicos primários, que são essenciais para a manutenção das vias metabólicas primárias.

Quando há acúmulo desses metabólitos, os fungos desviam o excesso de produção, resultando na síntese de metabólitos secundários conhecidos como micotoxinas (Costa; Amoras, 2021). Uma ampla variedade de produtos pode ser contaminada com micotoxinas tanto antes quanto depois da colheita, segundo aponta o relatório da *Council for Agricultural Science and Technology* (CAST) apresentado em 2003. Além disso, é importante destacar que a ausência visível de fungos nos alimentos não garante que eles estejam livres de contaminação. As substâncias produzidas pelo metabolismo secundário dos fungos podem permanecer no alimento mesmo após a morte dos fungos (Baquião, 2012).

As micotoxicoses são frequentemente subdiagnosticada pela maioria dos profissionais da área médica, tendo seus relatos, normalmente, diagnosticados quando em ocorrência a um grande grupo (Zain, 2011). A Figura 1 representa as diferentes formas de exposição, tanto para humanos quanto para animais. A sua manifestação pode ocorrer de forma aguda ou crônica, sendo a crônica mais passível de ocorrência no ser humano devido ao maior tempo de exposição a diferentes micotoxinas, possivelmente, em sinergismo, podendo desenvolver efeitos carcinogênicos, imunossupressivos, neurológicos e outros problemas irreversíveis. Sabendo desse fato, ressalta-se a importância da detecção correta e rápida de contaminações, com atitudes preventivas, mitigando-as, diretamente, nas fases iniciais da cadeia alimentar.

A produção de micotoxinas em alimentos depende de uma série de fatores, que podem ser controlados pela adoção de métodos específicos destinados a prevenir ou reduzir o risco de contaminação.



Fonte: Adaptado de Sharma e Patial (2021).

4.2 INTERFERÊNCIA AGROECONÔMICA DAS MICOTOXINAS

As micotoxinas de maior relevância para este tópico e, portanto, as mais estudadas, incluem AFL, OTA, TRI, ZEA e FUM. De acordo com a *Food and Agriculture Organization* (FAO), 25% da produção mundial de cereais é contaminada por micotoxinas, entretanto, um estudo recente conduzido por Eskola *et al.* (2020), revelou que a contaminação pode atingir de 60 a 80% dos cereais. A manifestação dessas toxinas ocorre tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, sem distinção significativa (Furian *et al.*, 2022; Zain, 2011).

O Brasil, país referência global em agronegócio, é um dos principais produtores e exportadores de ração e a presença das micotoxinas impactam, negativamente, o exercício dessa atividade (Alltech, 2023). A principal matéria-prima que compõe a ração é o cereal e, tendo em vista o cenário em que o principal alvo das micotoxinas é o grão, pode-se imaginar uma cadeia vasta e multifacetada de impactos.

A combinação de calor e umidade, características de um país predominantemente tropical e subtropical, favorece a proliferação fúngica e a produção de micotoxinas. Por serem termoestáveis, resistem a tratamentos térmicos e de beneficiamento de rações (Alltech, 2023).

A ingestão de alimentos contaminados por micotoxinas reflete em animais com uma baixa taxa de crescimento, menor produção de leites e ovos, eficiência reprodutiva reduzida e permanência em um estado de estresse crônico, afetando diretamente todos os manejos aliados ao melhoramento desses animais. Concomitantemente, os consumidores são indiretamente expostos às micotoxinas através de produtos de origem animal (Furian *et al.*, 2022).

Fórmulas para avaliar o impacto econômico mundial têm sido difíceis de desenvolver. Portanto, a maioria dos relatórios sobre impacto econômico foca em um único aspecto da exposição ou contaminação por micotoxinas, abordando, majoritariamente, aspectos relacionados às AFL (Hussein; Brasel, 2001).

Por ter essa característica de difícil previsibilidade, os investimentos em mitigação devem começar na fase de cultura agrícola, demanda essa que movimenta altos custos de implementação de métodos eficazes de armazenamento e controle de qualidade rigoroso. Estratégias como a colheita antecipada (*early harvesting*), que reduz a contaminação dos produtos colhidos, e a secagem rápida (*proper drying*), que diminui as condições favoráveis ao crescimento de fungos, demonstraram ser eficazes e relevantes como métodos de mitigação (Amyot, 1983; Lanyasunya *et al.*, 2005; Zain, 2011).

A interferência agroeconômica das micotoxicoses deriva da necessidade de manejos rigorosos para garantir qualidade agrícola a todos os níveis da cadeia alimentar, visando diminuir os impactos na produção agrícola, na saúde animal e humana e na economia global. Enquanto houver produção, haverá demanda por essas práticas.

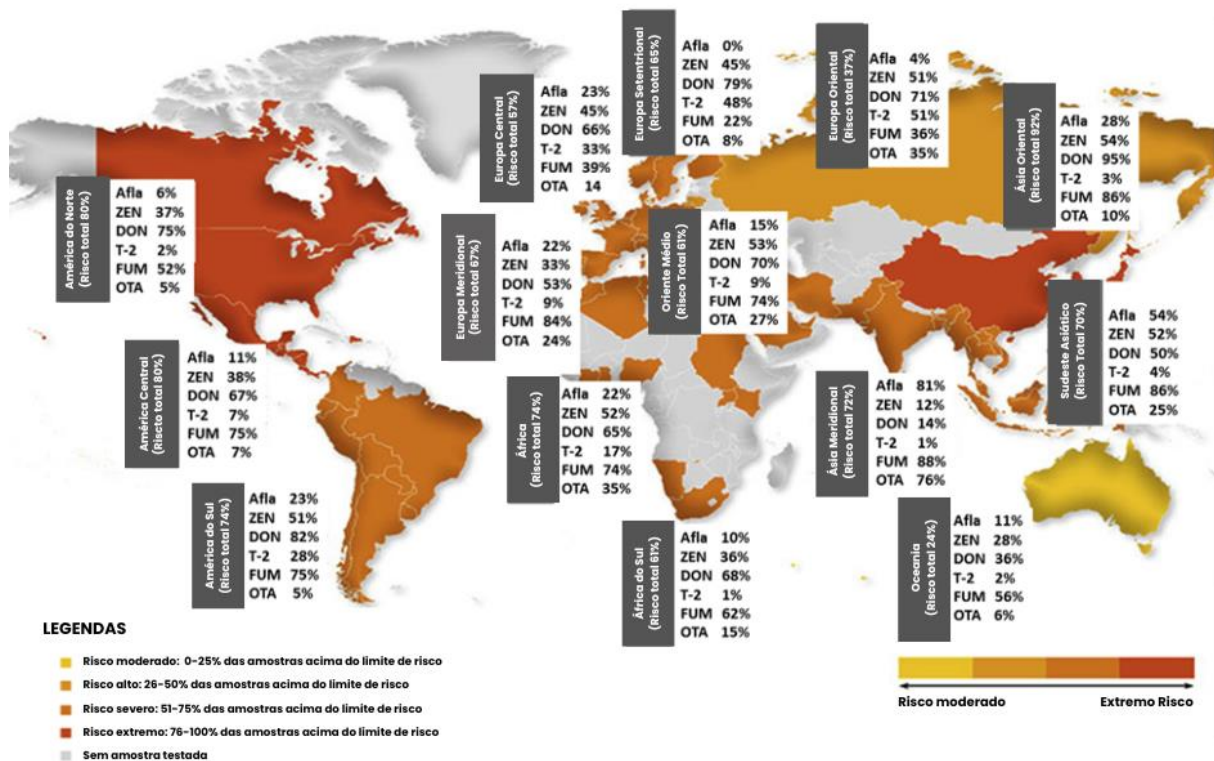
Modelos animais são essenciais para entender e mitigar esses impactos, contribuindo para a elaboração de protocolos de segurança alimentar e controle de qualidade. Por fim, todas essas atividades requerem investimentos contínuos em pesquisa e desenvolvimento de estratégias de controle, fundamentais para reduzir os prejuízos causados por essas toxinas.

4.3 PRINCIPAIS MICOTOXINAS

Como mencionado, anteriormente, aproximadamente 300.000 tipos diferentes de micotoxinas já foram investigados a partir de vários fungos, sendo tóxicos, de fato, apenas alguns grupos. De acordo com o mapa global de risco e ocorrência em diferentes regiões do mundo, o Brasil apresenta um risco total de 74% de acometimento de micotoxina com prevalência das toxinas DON, FUM e ZEA (Figura 2). A média de risco, comparando com outros países, deixou o Brasil perto do extremo risco, perdendo apenas para a América do Norte, Ásia Oriental e América Central.

Entre as micotoxinas existentes, a aflatoxina se destaca pelo seu significativo impacto nas principais esferas econômicas globais: saúde, agronegócio e ciência. A falta de controle dessa substância resulta em grandes prejuízos.

Figura 2 – Mapa global de ocorrência de micotoxinas e risco em diferentes regiões



Fonte: Ingle *et al.* (2019).

4.3.1 Aflatoxinas

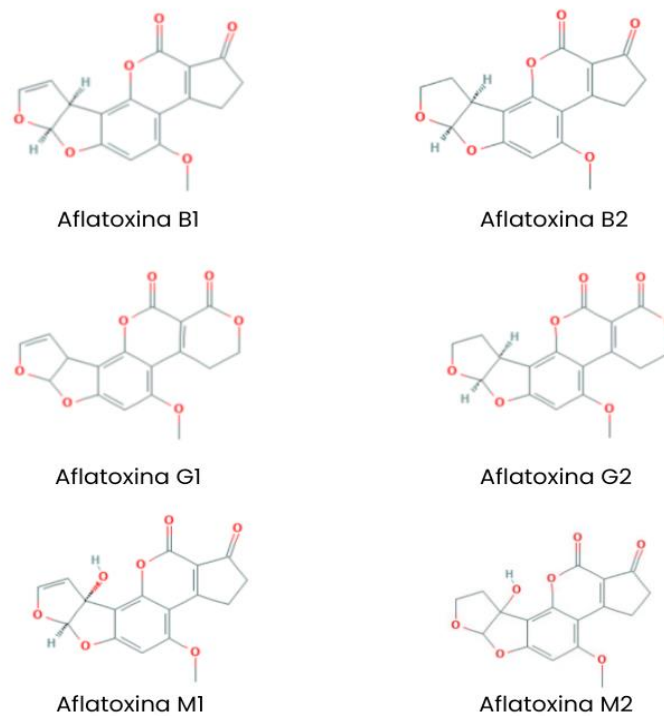
As AFL são metabólitos de característica carcinogênica produzidos, principalmente, pelas espécies de fungos dos gêneros micotoxigênicos *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus* e *A. nomius*. Possuem cerca de 20 toxinas fúngicas relacionadas em uma ampla gama de alimentos, incluindo leite, queijo, milho, sorgo, soja, girassol, arroz, trigo, amendoim, caroço de algodão, castanha-do-pará, pistache, nozes, coco e uma variedade de outros alimentos, sem alterar a suas características organolépticas (Costa; Amoras, 2021; Furian *et al.*, 2022).

A aflatoxicose foi descoberta na década de 1960, quando um veterinário investigou a morte de 100.000 perus em Londres. A relação entre a doença e a alimentação dos animais foi estabelecida após uma análise criteriosa da ração oferecida, que continha amendoim brasileiro contaminado com o fungo *A. flavus*. Esse evento, atualmente conhecido como "doença X dos perus", foi o catalisador para o início de uma série de pesquisas científicas focadas em micotoxinas (Zain, 2011).

Conforme a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) apresentou em 1993, as aflatoxinas pertencem ao Grupo 1 e são consideradas carcinogênicas, sendo a AFB1 mais potente em termos de carcinogênese e a principal produzida por cepas micotoxigênicas (Bassani *et al.*, 2023; Zain, 2011).

As principais AFL são denominadas B1 (AFB1), B2 (AFB2), G1 (AFG1) e G2 (AFG2), com base na sua fluorescência sob luz UV (azul ou verde) e na mobilidade relativa durante a cromatografia em camada delgada. Além dessas, existem também as aflatoxinas AFL M1 (AFM1) e M2 (AFM2), produtos derivados da biotransformação pelo CYP450 hepático que ocorre após a ingestão da ALF B1 ou B2 presente em alimentos contaminados (Calderari, 2011; D’Mello; MacDonald, 1997). A molécula de AFM1 possui solubilidade em água, logo, vacas que a consumirem, por exemplo, poderão secretar a toxina por até 5 horas após o consumo de AFB1.

Figura 3 – Estrutura química das principais aflatoxinas



Fonte: Adaptado de Costa e Amoras (2021).

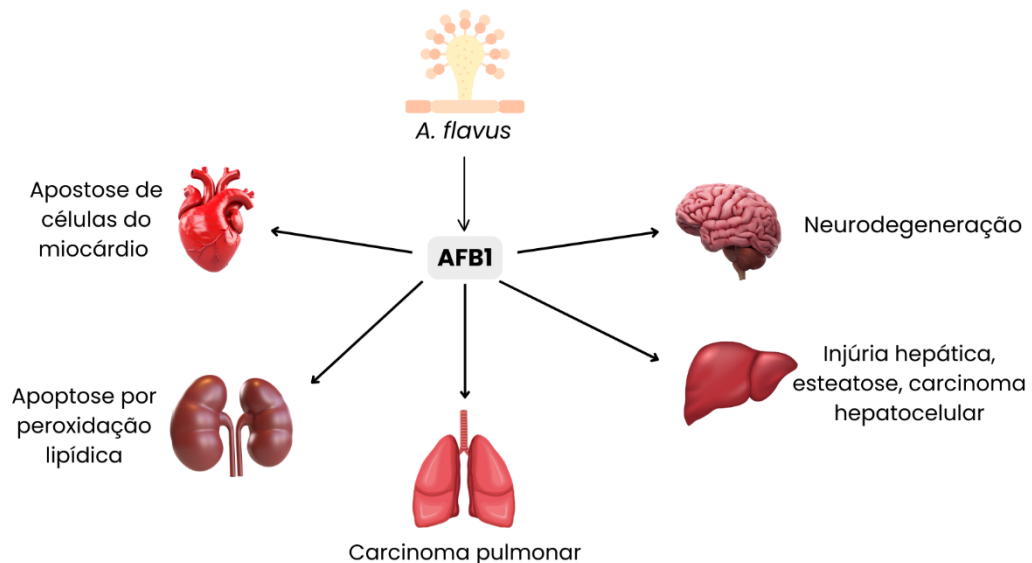
As áreas tropicais e subtropicais apresentam maior suscetibilidade à contaminação por AFL, devido às temperaturas mais elevadas e à umidade, que propiciam o crescimento desses fungos. Micotoxinas características de locais de armazenamento de *commodities*, como aqueles

que produzem AFB1, se espalham, principalmente, devido à ventilação inadequada e ao manuseio inadequado das mercadorias (Furian *et al.*, 2022; Pożarska *et al.*, 2024).

Conforme a classificação da IARC (1993), as AFL pertencem ao Grupo 1 e são consideradas carcinogênicas, sendo a AFB1 mais potente em termos de carcinogênese e a principal produzida por cepas micotoxigênicas (Bassani *et al.*, 2023; Zain, 2011). A molécula AFM1 é 10 vezes menos carcinogênica que a AFB1 (Pożarska *et al.*, 2024).

Como resposta celular às intoxicações, os sintomas, normalmente descritos, incluem dano oxidativo carcinogênico, envelhecimento prematuro, danos às barreiras intestinais, lesões a fetos em desenvolvimento, predisposição a doenças infecciosas e outros sintomas ilustrados na Figura 4. Pesquisas acerca de sua interferência hepática estão sendo feitas. A crescente emergência de aspectos relacionados à AFB1 demanda a criação de soluções a longo prazo e em larga escala, mas, por serem substâncias com características físico-químicas complexas, ainda está longe de ser erradicada (Costa; Amoras, 2021; Pożarska *et al.*, 2024).

Figura 4 – Origem e efeitos da AFB1 nos órgãos e suas respectivas lesões



Fonte: Adaptado de Pożarska *et al.* (2024).

A discussão sobre os perigos da contaminação por AFL se torna mais delicada quando entramos no âmbito da saúde humana e seu público de risco: crianças, idosos e imunocomprometidos. Inúmeros estudos correlacionam doenças de imunossupressão com a exposição à AFL e a desnutrição infantil com uma maior exposição crônica à AFB1 (Costa; Amoras, 2021; Menezes Filho *et al.*, 2020; Mupunga; Mngqwa; Keterre, 2017).

4.3.2 Fumonisinias

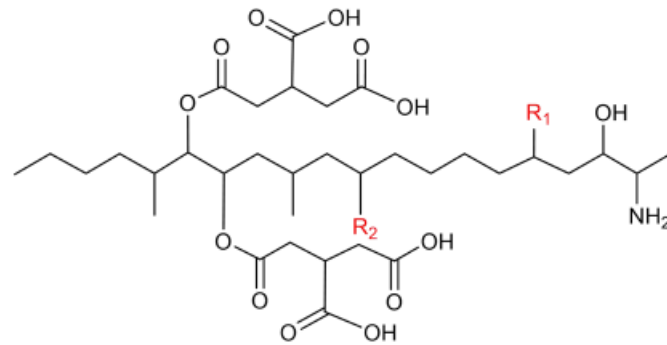
As FUM são micotoxinas produzidas por fungos do gênero *Fusarium*, especialmente *Fusarium verticillioides* e *F. fujikuroi*. São conhecidas como fungos de campo pela característica de produzir micotoxinas nas lavouras no período de pré-colheita e colheita (Antonissen *et al.*, 2014).

Sua ocorrência se dá, principalmente, em cereais (arroz, trigo, cevada, milho, centeio, aveia), sendo a micotoxina mais importante encontrada no milho. As FUM são as principais micotoxinas do gênero *Fusarium* contaminantes no sul da Europa, nas Américas, no Médio Oriente, África e sul e sudeste da Ásia.

Característicos de região temperada, fungos de campo requerem uma temperatura menor para crescimento e produção de metabólitos secundários. A localização está intimamente relacionada com a temperatura e, através dessa relação, foi possível identificar as FUMs como fator de risco em regiões de baixa altitude na América Central e América do Sul. *In vitro*, o gênero *Fusarium* apresentou disseminação proporcional à atividade com água, mas apresentou comportamento diferente em contato com a água da chuva (Antonissen *et al.*, 2014; Qu *et al.*, 2024; Sanchis; Magan, 2004).

Existem cerca de 28 homólogos conhecidos por FUM e, dentre eles, a série conhecida como B, composta por FB1, FB2 e FB3, ilustrada na Figura 5, é a mais naturalmente disseminada. A molécula de FB1 foi categorizada pela IARC (1993) como integrante do grupo II B, recebendo a característica de possivelmente carcinogênica para humanos. A presença de FB1 tem sido associada a defeitos do tubo neural e convulsões (Furian *et al.*, 2022).

Figura 5 – Estruturas químicas da série B das fumonisinas com variações baseadas na presença ou ausência do grupo hidroxila em R1 e R2



	R ₁	R ₂
FB₁	-OH	-OH
FB₂	-OH	-H
FB₃	-H	-OH

Fonte: Qu *et al.* (2024)

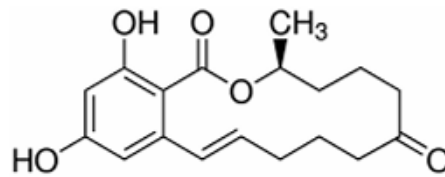
O estresse oxidativo induzido por FB1 regula, positivamente, a expressão de fatores pró-apoptóticos e autofágicos. FUMs exercem uma série de efeitos deletérios sobre o organismo, incluindo carcinogenicidade, citotoxicidade, hepatotoxicidade, imunotoxicidade, nefrototoxicidade, neurotoxicidade e toxicidade reprodutiva (Qu *et al.*, 2024).

4.3.3 Zearalenona

ZEA é uma micotoxina estrogênica não-esteroidal produzida, também, por fungos do gênero *Fusarium culmorum* e *Fusarium graminearum*. É comum encontrar essa micotoxina em cereais em todo mundo, sendo o milho seu contaminante de destaque. A ingestão oral de seus metabólitos e α -ZOL e β -ZOL induzem efeitos do tipo imunotóxico, hepatotóxico, genotóxico, nefrotóxico, carcinogenicidade e efeitos apoptóticos (Furian *et al.*, 2022).

A estrutura química da ZEA (Figura 6) se assemelha aos estrógenos naturais, de modo que se liga aos mesmos receptores, causando desequilíbrio hormonal em mamíferas e resultando em problemas reprodutivos (André *et al.*, 2024). Essa micotoxina é considerada como carcinogênico de Grupo 3 conforme a IARC (1993), ou seja, não classificável quanto a sua carcinogenicidade para humanos. Condições de alta umidade e baixa temperatura são ideais para seu crescimento (Ingle *et al.*, 2020).

Figura 6 – Estrutura química da zearalenona



Fonte: Ingle *et al.* (2020, p. 18).

4.3.4 Tricotecenos

Os TRIs compõem o grupo mais extenso e relevante economicamente dentro das micotoxinas produzidas por fungos do gênero *Fusarium*, compostos pelos grupos A, B, C e D. O grupo A é majoritariamente representado pela toxina T-2, membro mais tóxico da família dos tricotecenos. TRIs são representados, levando em consideração o impacto, dentro do grupo B, pela toxina DON (Furian *et al.*, 2022; Ingle *et al.*, 2020; Qu *et al.*, 2024).

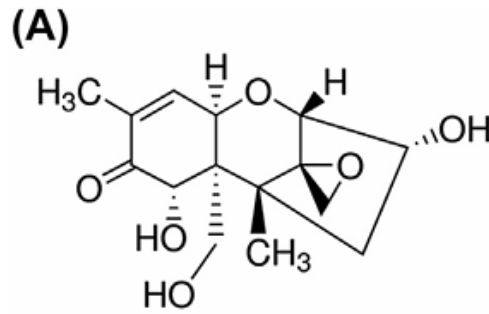
As espécies fúngicas responsáveis por essas micotoxinas são encontradas em culturas de cereais, como trigo, cevada, aveia, centeio, milho e arroz e seus derivados. No nível celular, o principal efeito tóxico das micotoxinas TRI está relacionado ao seu papel de agente imunossupressor, pois induzem apoptose e inibem a síntese proteica ao interferir no funcionamento das subunidades ribossômicas, além de provocarem alterações neuroquímicas no cérebro (Savi; Bortoluzzi; Scussel, 2013; Szabó *et al.*, 2018; Zain, 2011).

Os TRIs afetam células em divisão ativa, como aquelas que revestem o trato gastrointestinal, a pele, células linfoides e eritroides, resultando em animais com necrose extensa da mucosa oral e da pele em contato com a toxina, efeito agudo no trato digestivo e diminuição da função da medula óssea e do sistema imunológico (Schwarzer, 2009).

4.3.4.1 Deoxinivalenol

Também conhecida como vomitoxina (Figura 7), DON é uma micotoxina tricoteceno do tipo B produzida pelos fungos do gênero *F. graminearum*, *F. culmorum* e *F. crookwellense*. É uma das micotoxinas mais onipresentes do mundo (Woelflingseder *et al.*, 2019).

Figura 7 – Estrutura química da toxina deoxinivalenol



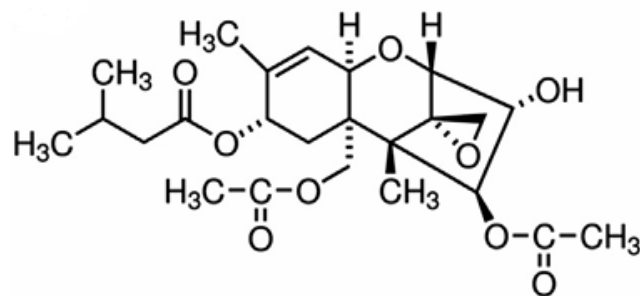
Fonte: Ingle *et al.* (2020, p. 17).

Quando ingerida em alta concentração, provoca sintomas como êmese, redução na taxa de conversão alimentar e imunossupressão. A sua ingestão, independente da dose, afeta o comportamento alimentar e culmina na perda de peso dos animais. Além disso, sua ação foi investigada na alteração da locomoção em animais, aumento da atividade neuronal e morte celular (Furian *et al.*, 2022).

4.3.4.2 T-2

Membro da família dos TRI do tipo A, a T-2 é produzida, principalmente, pelos fungos *F. sporotrichioides* e *F. poae*. Assim como o DON, a toxina T-2 também tem como alvo o centro de apetite, diminui o consumo de alimentos pelos animais e sua alta toxicidade se dá pelos seus efeitos que incluem hemorragia, necrose ao longo do trato gastrointestinal, imunotoxicidade, mielotoxicidade, toxicidade reprodutiva e neurotoxicidade (Furian *et al.*, 2022; Ingle *et al.*, 2020).

Figura 8 – Estrutura química da toxina T-2



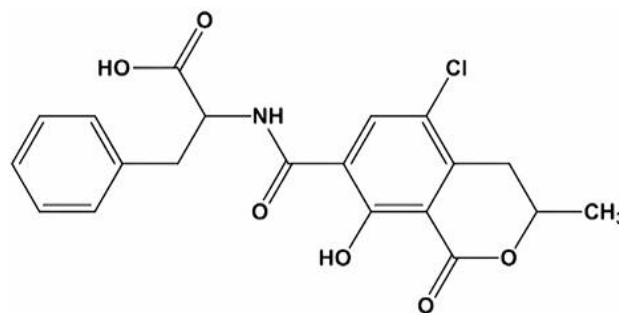
Fonte: Ingle *et al.* (2020, p. 17).

4.3.5 Ocratoxina A

A OTA é, principalmente, produzida por fungos do gênero *Aspergillus ochraceus* e *Penicillium verrucosum*, sendo sua manifestação reportada em alimentos como milho, cevada, trigo, aveia, centeio, feno e ração mista que não passaram por *proper drying*. Foi classificada como um carcinógeno do Grupo 2B de acordo com a *World Health Organization* (WHO), em 1996, e pela IARC (1993), sendo responsável por afetar a saúde humana e animal (Lerda, 2015).

A ingestão de OTA (Figura 9) está associada a animais com baixa taxa de crescimento, nefropatas e com tumores de trato urinário. Estudos comportamentais observaram a interferência da OTA na locomoção motora (Furian *et al.*, 2022; Rai; Abd-Elsala, 2020).

Figura 9 – Estrutura química da ocratoxina A



Fonte: Ingle *et al.* (2020, p.158).

4.4 MODELOS ANIMAIS

O estudo do comportamento animal serve como uma ponte entre os aspectos moleculares e fisiológicos da biologia e da ecologia (Snowdon, 1999). Um modelo animal refere-se a uma espécie não-humana utilizada com a finalidade de observação biológica, patológica ou comportamental em pesquisas científicas. O fator etológico, resultado das adaptações fisiológicas, é amplamente empregado como um método científico de detecção e melhor compreensão da ação das micotoxinas, tanto em humano quanto em animais (Snowdon, 1999).

Mundialmente, os roedores são os mamíferos mais utilizados em experimentos de triagem comportamental, fato esse devido a sua característica de animal de pequeno porte, com um conhecimento biológico detalhado, manipulável e que requer um espaço reduzido para

abrigo e criação. Além do mais, camundongos e ratos são, geralmente, preferidos como modelos experimentais em comparação com coelhos, devido a uma série de razões, incluindo, sua menor complexidade biológica, custos mais baixos de manutenção e reprodução mais rápida (Hånell; Marklund, 2014).

Atualmente, após mais de cem anos de criação e seleção, os animais da subfamília *Murinaea*, representados por ratos e camundongos, possuem diretrizes estabelecidas para melhor experimentação, ao mesmo tempo em que são respeitadas as normas éticas ideais para a espécie (Hånell; Marklund, 2014). Além disso, equipamentos e gaiolas automatizadas com tecnologias avançadas já estão disseminadas nos estudos, proporcionando condições de expressar os pilares do bem-estar animal.

Não obstante, peixes, suínos, coelhos, aves e alguns invertebrados, também, já serviram como modelos para estudos comportamentais. Espera-se desses animais, em estudos de detecção comportamental, reações como tristeza, depressão, medo, braveza e aversão. E dentro das observações, avalia-se a função senso-motora, interação social, transição para estado depressivo e outras formas de função cognitiva (Furian *et al.*, 2022; Hånell; Marklund, 2014).

4.4.1 Ratos e camundongos

Ratos e camundongos são extensivamente utilizados como modelos para experimentação envolvendo micotoxinas, sendo estudos que abordam machos adultos após exposição à aflatoxina os mais frequentes na literatura. Muitas dessas abordagens, no entanto, acabam avaliando as micotoxinas isoladamente, fator que não se aplica na hora que ocorre a exposição, seja ela direta ou indireta.

4.4.1.1 AFB1

As doses utilizadas na exposição de ratos e camundongos à AFB1 para fins científicos variaram de 10 µg/kg a 300 mg/kg, e a via mais frequente foi a oral, por gavagem ou misturada na dieta, embora a administração sistêmica também tenha sido empregada (intraperitoneal e intramuscular). São conhecidas grandes diferenças interespecies entre ratos e camundongos em relação à hepatotoxicidade e carcinogenicidade da AFB1, sendo os camundongos mais resistentes (Hassan *et al.*, 2024).

O fígado é o principal alvo da AFB1 em todas as espécies já estudadas, comprovando, através de inúmeros estudos, seu potencial como indutor não-genético de hepatocarcinoma (HCC), portanto, considerada como principal micotoxina carcinogênica. A molécula também foi associada, dentre os fatores reprodutivos, a um aumento substancial nos marcadores de estresse oxidativo e à redução de enzimas antioxidantes nos testículos de ratos, assim como nos ovários de fêmeas, inibindo o crescimento de oócitos, reduzindo a concentração de estradiol e aumentando a concentração de progesterona. Efeitos esses que são potenciais indutores de infertilidade e deformações fetais (Kourousekos *et al.*, 2018; Uria; Ibeh; Oluwafemi, 2001).

A AFB1 também está intimamente ligada aos níveis de expressão da ciclo-oxigenase-2, que, por sua vez, tem a capacidade de estimular a mitofagia, causando desequilíbrio no metabolismo lipídico mitocondrial e aumentando a concentração dos precursores hepáticos e das gotículas lipídicas em células HepG2. Toda essa cadeia de alterações resultou em camundongos com aumento de lesões e esteatose hepática (Ren; Han; Meng, 2020).

A relação da AFB1 com a inflamação hepática, também, se deu através da ativação de células de Kupffer via desfosforilação da ciclo-oxigenase-2 em camundongos (Zhang *et al.*, 2019). Sabe-se que vários distúrbios imunológicos e metabólicos importantes são afetados pelo desequilíbrio da microbiota intestinal e estudos comprovaram que a AFB1 interferiu, em diferentes níveis, no estabelecimento desse equilíbrio intestinal através da proliferação de *Alloprevotella spp* (Liew; Mohd-Redzwan; Than, 2019).

Os efeitos tóxicos da AFB1 no sistema nervoso foram relatados em vários estudos. Já foi constatado que a AFB1 aumenta a atividade da β -glucuronidase e β -galactosidase, degeneradores dos sistemas nervosos central e periférico de ratos (Ikegwuonu, 1983). Desregulação na expressão de neuropeptídeos hipotalâmicos orexígenos e anorexígenos sugeriu que o comprometimento do ganho de peso corporal em camundongos expostos à AFB1 é consequência da alteração dos sistemas neuronais hipotalâmicos, que expressam esses peptídeos (Trebak *et al.*, 2015).

Além dessas alterações, também foram relatados outros comprometimentos neuroquímicos relacionados à intoxicação por AFB1. O maior efeito da AFB1 foi observado através de uma queda de dopamina e serotonina (Trebak *et al.*, 2015).

Camundongos expostos à molécula AFB1 e investigados a nível neurológico demonstraram resultados de alto estresse oxidativo e alteração dos seus genes de reparo do DNA, agravando a sensibilidade genômica, justificando a patogênese de aumento da sensibilidade em animais autistas, estudo que gera uma reflexão sobre a fisiopatogenia da doença também em humanos (Alshamrani *et al.*, 2023).

Por meio de análises comportamentais em ratos e camundongos, observaram-se uma redução na atividade locomotora, comprometimento da aprendizagem e memória e aumento da ansiedade. Esses efeitos também foram detectados em filhotes nascidos de ratas expostas ao agente durante a gestação (Furian *et al.*, 2022).

4.4.1.2 *FB1*

Estudos realizados em ratos concluíram que a presença de FB1 inibe a biossíntese de esfingolipídeos e aumenta a concentração de esfinganina, complexos importantes para homeostase celular. Incluem-se aqueles relacionados à proliferação e apoptose, iniciando uma cascata de eventos moleculares que, eventualmente, levam à citotoxicidade ou neoplasia (Gelderblom *et al.*, 1997).

A toxicidade hepática e renal secundária à administração de FB1 é relativamente comum, considerando seu mecanismo de ação. No entanto, em comparação com ratos, os camundongos demonstram uma resistência maior à nefrotoxicidade. Além disso, ratos machos apresentaram maior sensibilidade renal do que hepática quando expostos a essa micotoxina (Voss *et al.*, 2001).

Bioensaios realizados em ratos e camundongos indicaram que a FB1 é carcinogênica. Produziu incidências significativas de adenomas e carcinomas de túbulos renais em ratos e adenomas e carcinomas hepáticos em camundongos (Gelderblom *et al.*, 1991).

Entretanto, a parte reprodutora de ratos e camundongos não foi afetada. A micotoxina não foi capaz de atravessar a placenta, nem apresentou efeitos teratogênicos em ratos e camundongos, mas altas doses tóxicas maternas foram embriotóxicas e fetotóxicas (Dragan *et al.*, 2001; Lumsangkul *et al.*, 2019). O sistema imune também é alvo da FB1. Bondy *et al.* (1995) encontraram necrose tímica disseminada com diminuição do peso tímico e aumento da concentração sérica de IgM em ratos expostos à FB1.

A presença de FB1 no sistema nervoso de camundongos também foi um fator facilitador para a ocorrência de convulsões induzidas por pentilenotetrazol, agente convulsivo utilizado em modelos animais, demonstrando que a micotoxina tem ação direta com a hiperexcitabilidade cerebral (Poersch *et al.*, 2015). Para Eriksen (2003), possui efeitos neurotóxicos, hepatotóxicos e nefrotóxicos e, atualmente, é classificada como possivelmente carcinogênica para humanos (Grupo 2B).

4.4.1.3 ZEA

A ZEA é conhecida, principalmente, por sua semelhança com a molécula de estrogênio, induzindo disfunção reprodutiva por meio de diversos mecanismos. Entre as alterações relatadas, devido ao seu efeito, estão a dilatação ovariana e uterina, prolapso vaginal, inchaço vulvar e a diminuição da contagem de espermatozoides, além dos níveis séricos de testosterona e progesterona em ratos e camundongos. Apesar disso, não foram observados efeitos teratogênicos após a exposição (Becci *et al.*, 1982; Kuiper *et al.*, 1998; Yang *et al.*, 2018; Zinedine *et al.*, 2007).

O segundo maior risco de exposição à ZEA é a hepatotoxicidade, causando alterações das enzimas hepáticas e ocasionando diversos estímulos na cascata de inflamação, fator crucial, posteriormente, para ocorrência de HCC. A carcinogenicidade relacionada à ZEA foi identificada através do seu estímulo à proliferação celular. Ratos expostos à micotoxina sofreram inflamações prostáticas, cistos mamários e vacúolos nos hepatócitos. A sua presença no organismo aumentou a expressão de genes tumorais, sendo confirmada como carcinógeno animal com relevância desconhecida para seres humanos (Becci *et al.*, 1982; IARC, 1993; Zhang *et al.*, 2018).

Foram reportados, por meio de estudos, a sua capacidade de genotoxicidade por gerar danos oxidativos ao DNA. Além disso, possui características de nefrotoxicidade e imunotoxicidade indutiva de lesões hepáticas e renais através da degeneração de tecidos. Sua presença no organismo de ratos, também, contribuiu para uma redução significativa no ganho de peso (Abbès *et al.*, 2006; Abid-Essefi *et al.*, 2003, 2004; Becci *et al.*, 1982; Han *et al.*, 2022). A exposição de camundongos à ZEA resultou em toxicidade sanguínea, evidenciada por alterações nos parâmetros bioquímicos hepáticos, acompanhadas de reduções nos níveis de proteína total e albumina (Rai; Das; Tripathi, 2020).

4.4.1.4 DON

Ratos e camundongos foram as espécies mais eleitas para estudos utilizando DON. Seus efeitos mais conhecidos são o prejuízo na barreira intestinal, êmese, quando consumido em doses altas, redução na taxa de conversão alimentar, redução no ganho de peso e imunossupressão (Bracarense *et al.*, 2017; Furian *et al.*, 2022). DON apresentou

comportamento tóxico no rim e no baço, causando distúrbio metabólico em ambos (Ji *et al.*, 2017).

Alterações reprodutivas derivadas da exposição ao DON foram evidenciadas em roedores, tanto em fases da espermatogênese quanto em todas as fases de formação fetal, revelando a característica teratogênica da micotoxina (Cao *et al.*, 2020; Sobrova *et al.*, 2010). Distúrbios da atividade cerebral e desequilíbrio da homeostase cerebral também foram relatados em roedores (Zhang *et al.*, 2020). Altas doses de DON causam toxicidade celular, inibição da absorção de nutrientes e apoptose de células epiteliais intestinais em ratos e camundongos (Diesing *et al.*, 2011; Hunder *et al.*, 1991; Vandenbroucke *et al.*, 2011).

DON induziu lesões no estômago, causou depleção linfóide do timo, aumentou a incidência da hematopoiese esplênica e aumentou a severidade da deposição de adipócitos na medula óssea em ratos na dose mais alta. Além disso, a exposição à toxina também está relacionada à carcinogênese colorretal e enterites em camundongos (Djouina *et al.*, 2023; Sprando *et al.*, 2005).

Em 1993, a IARC determinou que "as evidências em animais experimentais são inadequadas para confirmar a carcinogenicidade do DON." Assim, o DON foi classificado no Grupo 3, indicando que "sua carcinogenicidade para humanos não é classificável."

4.4.1.5 T-2

A toxina T-2 está associada à liberação de hormônios da saciedade e, em animais, provoca anorexia. Seu modo de ação baseia-se na inibição da iniciação da síntese proteica. Além disso, inibe a produção de mucina intestinal em camundongos e induz inflamação entérica (Lin *et al.*, 2019; Sheng *et al.*, 2019). Esta micotoxina também causa irritação gástrica, diminuição das células sanguíneas e leucócitos, necrose no trato gastrointestinal, além de toxicidade imunológica, reprodutiva e neurotóxica (Furian *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2020).

A toxina T-2 se acumula no fígado, principal alvo durante a exposição, e causa hepatotoxicidade por diversos mecanismos: estresse oxidativo, dano mitocondrial, metilação do DNA, autofagia e apoptose (Song *et al.*, 2023).

Interessantemente, uma aplicação a longo prazo de toxina T-2 em baixa dosagem em camundongos resultou na produção de papilomas e carcinomas (Yang, 1988). Apesar disso, a IARC (1993) concluiu que, como havia evidências limitadas de carcinogenicidade em animais, a toxina T-2 não é classificada como cancerígena humana (Grupo 3).

4.4.1.6 OTA

A OTA é uma micotoxina com potencial nefrotóxico, hepatotóxico, neurotóxico, teratogênico e imunotóxico *in vivo* e *in vitro*. É definida pela IARC (1993) como um possível carcinógeno humano e pertence às micotoxinas do grupo 2B, ao se basear em vários estudos experimentais com ratos ou camundongos que classificaram diversos tipos de tumores induzidos no intestino, fígado, rins, pulmão e olhos de ratos. Descobertas recentes sugeriam que ratos e camundongos não se aplicam como modelos animais pela diferença de órgão-alvo entre a espécie e humanos (Bondy *et al.*, 2015; Boorman; Maronpot; Eustis, 1994; Kanisawa; Suzuki, 1978; National Toxicology Program, 1989; Stoev, 2020, 2021, 2022).

Existem várias possibilidades em relação ao mecanismo carcinogênico da OTA, incluindo seu potencial genotóxico e imunotóxico. Alguns estudos relataram que a maior porcentagem de ocorrência de neoplasias se dá em ratos e camundongos machos. Autores atribuíram essas diferenças sexuais às diferenças hormonais entre os dois sexos ou pelas diferentes enzimas metabolizadoras envolvidas na conversão da OTA (Ljubojevic *et al.*, 2004).

4.4.2 Aves

4.4.2.1 AFB1

A AFB1 é a toxina cancerígena mais comum na alimentação de aves, colocando seriamente em perigo a produção avícola e a saúde pública. A ordem de sensibilidade é patos > perus > codornas japonesas > galinhas (Monson; Coulombe; Reed, 2015). Em todas as espécies, o fígado é o órgão-alvo, pois a AFB1 pode induzir danos às células hepáticas em aves através de uma variedade de mecanismos moleculares (Wang; Wang; Li, 2023). Foi demonstrada que a micotoxina induz HCC em aves (galinhas, perus e gansos) (Rawal; Kim; Coulombe, 2010; Wogan, 1992).

Poedeiras alimentadas com AFB1 tiveram sua maturidade sexual tardia e queda na postura de ovos. Além disso, parâmetros de qualidade dos ovos também foram afetados em galinhas e codornas. Os declínios nas características de produção avícola são, frequentemente, efeitos indiretos do AFB1, pelo reduzido potencial metabólico do fígado no cenário de intoxicação. Por exemplo, a produção deficiente de proteínas hepáticas contribui para as

alterações induzidas por AFB1 nos ovos, já que o fígado é o principal local de síntese das proteínas e lipídios incorporados na gema do ovo (Monson; Coulombe; Reed, 2015).

A AFB1 causa uma infinidade de outros efeitos em aves, direta ou indiretamente, associados a sua toxicidade: imunossupressão, redução da taxa de crescimento, redução da produção de ovos, redução da reprodutividade, redução da conversão alimentar e anemia, sendo esses mais marcantes em perus pela sua alta sensibilidade (World Health Organization, 1993; Arafa *et al.*, 1981). A AFB1 foi relatada como prejudicial aos tecidos imunológicos, suprimindo as respostas imunes inatas e adaptativas (Coulombe, 1993; Hoerr, 2010; Monson; Coulombe; Reed, 2015).

4.4.2.2 FBI

Em aves, os efeitos adversos da exposição à FBI caracterizam-se pela redução no desenvolvimento, problemas cardíacos, imunossupressão, degeneração, teratogenicidade e lesão hepática. Já os patos são acometidos com uma maior concentração da micotoxina, embora também desenvolvam a hepatotoxicidade (Lumsangkul *et al.*, 2019; Norred; Voss, 1994).

Toxicidade leve a moderada, como perda de peso e dano hepático, foi relatada em pintinhos, patos e perus alimentados com rações contendo altas concentração de FBI, demonstrando a sua relativa resistência (Bermudez; Ledoux; Rottinghaus, 1995; Brown; Rottinghaus; Williams, 1992; Ledoux *et al.*, 1992).

4.4.2.3 ZEA

A rápida eliminação e a suposta baixa biodisponibilidade oral da ZEA reforçam sua toxicidade limitada entre as aves. Entretanto, a maior metabolização da ZEA em perus apoia a hipótese de maior sensibilidade da espécie aos efeitos estrogênicos da micotoxina (Devreese *et al.*, 2015; Schwarzer, 2009).

Apesar da baixa toxicidade, a ZEA causa alterações no trato reprodutivo de poedeiras e reprodutores. Além disso, há alterações nas cascas dos ovos e ocorrências frequentes de ovos quebrados em poedeiras e matrizes. ZEA também pode comprometer as funções imunológicas, induzir estresse oxidativo, aumentar conversão alimentar e afetar a saúde intestinal de frangos de corte (DSM, 2021).

4.4.2.4 DON

Apesar da resistência inata à micotoxina, exposição aguda ao DON induz alterações intestinais, imunológicas e hepáticas em frangos de corte. A biodisponibilidade observada de DON em aves é muito inferior a que ocorre em suínos (Awad *et al.*, 2007; Maresca, 2013; Souza *et al.*, 2020). Já em patos, estudos feitos a partir da administração dietética de DON observaram a perda de peso e desempenho nos animais, sem mais alterações bioquímicas e histopatológicas (Peillod *et al.*, 2021).

4.4.2.5 T-2

Apesar de serem menos suscetíveis à micotoxina, os efeitos da toxina T-2 nas galinhas poedeiras incluem redução na eficiência de conversão alimentar, imunossupressão, hepatotoxicidade e diminuição da produção e qualidade dos ovos (Awad *et al.*, 2013; Eriksen; Pettersson, 2004; Lee *et al.*, 2012; Song *et al.*, 2023). Também foi possível observar o aparecimento de lesões nas membranas mucosas do aparelho digestivo de frangos de corte e pintinhos (Brake; Hamilton; Kittrell, 2000).

O impacto da micotoxina na espécie, também, afeta o metabolismo fisiológico dos medicamentos e causa alterações no período de carência de produtos após a medicação (Osselaere *et al.*, 2013). Outros sintomas comuns do consumo da toxina T-2 em aves incluem distúrbios neurológicos e reprodutivos, despigmentação da pele dos pés e deterioração da qualidade das penas (Sokolović; Garaj-Vrhovac; Šimpraga, 2008; Vörösházi *et al.*, 2024).

4.4.2.6 OTA

Estudos experimentais sobre os efeitos carcinogênico da OTA em aves determinaram os efeitos carcinogênicos em vários órgãos de pintinhos, com predileção para fígado e rim. Além disso, diversas alterações degenerativas foram relatadas em órgãos linfoides, cérebro e medula óssea (Stoev, 2010).

A OTA pode influenciar a enzima proteína quinase limitante, cuja redução nos níveis indica toxicidade sanguínea, causando distúrbios, principalmente, hepáticos (Thompson *et al.*,

1990). A toxicidade da OTA provoca refugo, anemia, redução do consumo de ração, diminuição da produtividade, empenamento deficiente e hipocarotenemia em frangos de corte. O consumo de altas concentrações de OTA foi letal para os frangos de corte.

4.4.3 Suínos

4.4.3.1 AFB1

Os animais monogástricos são mais suscetíveis à AFB1 em comparação aos ruminantes, pois as bactérias presentes na seção ruminal podem metabolizar as micotoxinas (Li *et al.*, 2022). Os principais efeitos biológicos da AFB1 em leitões lactentes, em crescimento e em suínos terminados e reprodutores são carcinogenicidade, imunossupressão, mutagenicidade, teratogenicidade, diminuição da eficiência alimentar, fraco ganho de peso, insuficiência hepática e alteração dos parâmetros bioquímicos séricos. Os efeitos graves em suínos podem levar à hepatite aguda, hemorragias sistêmicas, nefrose e morte (Devreese; Backer; Croubels, 2013; Dhama *et al.*, 2007; Jw, 2018; Monson; Coulombe; Reed, 2015; Popescu *et al.*, 2022).

4.4.3.2 FBI

Estudos feitos a partir da morte aguda de suínos, que consumiram milho contaminado com FBI e da reprodução em suínos através de administração intravenosa direta da micotoxina, demonstraram o potencial de formação de edema pulmonar e posterior falência cardíaca na espécie. Além disso, observaram-se alterações no trato intestinal, fígado, coração, cérebro, sistema reprodutor e sistema imune (Chen *et al.*, 2021; Haschek *et al.*, 2001; Marasas, 2001; Minami *et al.*, 2004).

4.4.3.3 ZEA

Os suínos convertem, rapidamente, ZEA em α -ZEA, um metabólito derivado com maior afinidade de ligação aos receptores de estrogênio do que a ZEA, o que explica a alta sensibilidade dos suínos a esta, com efeitos fortemente reprodutivos, hepatotóxicos, bem como

imunotóxicos (Fitzpatrick *et al.*, 1989). Entre as principais alterações relatadas em suínos, estão a dilatação ovariana e uterina, prolapso vaginal, inchaço vulvar e a diminuição da contagem de esperma, além dos níveis séricos de testosterona e progesterona. Apesar disso, não foram observados efeitos teratogênicos após a exposição (Becci *et al.*, 1982; Kuiper *et al.*, 1998; Zinedine *et al.*, 2007).

Porcas alimentadas com dietas contendo ZEA apresentaram toxicidade sistêmica, demonstrada por meio da redução das plaquetas, hemoglobina, triglicerídeos e lipoproteína de alta densidade, além do aumento das transaminases hepáticas, causando alterações histopatológicas no fígado e danos à função renal (Han *et al.*, 2022; Rai; Das; Tripathi, 2020).

A ZEA também demonstrou comportamento prejudicial na histologia e na estrutura hepática. Estudos relativos às propriedades mutagênicas, carcinogênicas e teratogênicas da ZEA são ainda antagônicos (Skiępko *et al.*, 2020).

4.4.3.4 DON

Os suínos apresentam maior sensibilidade ao DON devido à alta taxa de absorção desta toxina no sistema digestivo superior. A toxicocinética e o metabolismo do DON foram amplamente investigados em porcos, especialmente, no intestino delgado, onde altas doses resultaram em toxicidade celular e apoptose das células epiteliais intestinais, alterando a produção de muco e a absorção de nutrientes (Diesing *et al.*, 2011; Obremski *et al.*, 2008; Vandembroucke *et al.*, 2011).

O segundo sistema alvo do DON é o imunológico, sendo a imunossupressão mais marcante após ingestão de uma dose alta da toxina. Os tricotecenos são tanto imunoestimuladores quanto imunossupressores, dependendo da dose, frequência de exposição e do momento em relação ao teste funcional do sistema imunológico (Pestka *et al.*, 2004).

A micotoxina causou alterações no ciclo reprodutivo de suínas e porcos e desequilibrou a liberação de neurotransmissores responsáveis pela regulação fisiológica e do sistema nervoso, refletindo na diminuição do apetite desses animais (Pinto *et al.*, 2022; Tassis *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020).

Em relação a sua atividade neurotóxica, Wang *et al.* (2020) perceberam alteração na morfologia celular cerebral de leitões que consumiram DON. Além disso, foram encontrados, em modelos *in vitro*, aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica e inviabilidade

nas células cerebrais, confirmando seu potencial neurotóxico (Pinto *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2020).

4.4.3.5 T-2

Os sintomas clínicos de micotoxicoses T-2 em suínos incluem perda de peso, diminuição da conversão alimentar e recusa alimentar, vômitos, diarreia, problemas de pele, hemorragias, abortos e outros distúrbios reprodutivos (Meneely *et al.*, 2023; Zain, 2011). Como ocorre nas outras espécies, a toxina T-2 induz estresse oxidativo em suínos e danifica órgãos imunológicos, como o baço e o timo (Ning *et al.*, 2024). A diminuição dos leucócitos plasmáticos confirma a natureza imunossupressora da toxina (Rafai *et al.*, 1995).

A toxina T-2 possui notória atividade no sistema entérico, manifesta-se por alterações histopatológicas na camada mucosa intestinal (mesmo com doses baixas), distúrbios na funcionalidade da barreira intestinal, influência na atividade enzimática das células entéricas e inibição da produção de mucina (Goossens *et al.*, 2012; Obremski *et al.*, 2008; Osselaere *et al.*, 2013).

4.4.3.6 OTA

Assim como em humanos, os órgãos-alvo da OTA são os rins (Stoev, 2008, 2017). Verificou-se que a OTA possui efeito carcinogênico, além de seus efeitos nefrotóxicos, hepatotóxicos, teratogênicos, neurotóxicos, genotóxicos e imunotóxicos em suínos, assim como em aves e ratos (Atoui, 2010; Bostan *et al.*, 2017; El Khoury; Vlachou *et al.*, 2022; Dei, 2017; Stoev, 2010, 2020, 2022).

Ainda, destacaram-se problemas de nefropatia, observados, frequentemente, durante a inspeção de carcaças (Stoev *et al.*, 2012).

4.4.4 Peixes

4.4.4.1 AFB1

Experimentos realizados em peixes expostos à AFB1 resultaram em retardo durante o desenvolvimento devido ao seu efeito tóxico na resposta imune (Rodríguez-Cervantes *et al.*, 2010). O grupo que consumiu aflatoxina em grandes quantidades apresentou perda de apetite, maior mortalidade e acúmulo de resíduos no fígado em comparação ao grupo que consumiu menores quantidades (Serna, 2018). Em tilápias (*Oreochromis niloticus*), doses dessas substâncias afetaram a conversão alimentar e o tamanho dos peixes (Oliveira *et al.*, 2013).

Um estudo mostrou como o AFB1 pode causar aumento do estresse oxidativo no fígado, quando ingerido em modelos de peixes, evidenciando a sua hepatotoxicidade na espécie (Feng *et al.*, 2023). A ocorrência de HCC em truta arco-íris foi evidenciada após a ingestão de AFB1 (Lee *et al.*, 1968). A AFB1 também se mostrou como potente redutora da fecundidade e do tamanho dos ovos, o que exige práticas de manejo aprimoradas durante a preparação de rações para evitar possíveis danos reprodutivos aos peixes (Huang *et al.*, 2014).

4.4.4.2 FB1

A exposição à FB1 em peixes gerou uma variedade de sintomas relatados no decorrer dos anos: perda de peso corporal, diminuição de hematócritos, menor contagem de leucócitos, menor produção de anticorpos, inflamação hepática, renal e intestinal, crescimento retardado, menor nível de proteínas séricas, lesões no fígado, pâncreas endócrino e exócrino, rim, coração e cérebro (Brown; McCoy; Rottinghaus, 1994; Carlson *et al.*, 2001; Goel *et al.*, 1994; Kovačić *et al.*, 2009; Kövesi *et al.*, 2020; Lumlertdacha; Lovell, 1995; Pepeljnjak *et al.*, 2003; Petrinc *et al.*, 2004; Tuan *et al.*, 2003). Análises da FB1 também demonstraram que existe uma resposta tóxica em nível reprodutivo (Di Paola *et al.*, 2022).

4.4.4.3 ZEA

Peixes que consumiram dietas com altos níveis de ZEA apresentaram uma diferença significativa no ganho de peso. Alevinos de jundiá (*Rhamdia quelen*) expostos à micotoxina também tiveram uma queda de desempenho, diretamente relacionada à ação no sistema imunológico, demonstrando seu potencial imunotóxico (Santos *et al.*, 2018).

Os transtornos endócrinos e reprodutivos na espécie estão interconectados a partir da interação entre a ZEA e os receptores de estrogênio, em peixes, provocando uma cascata de inflamação, que, em sua maioria, afeta o sistema reprodutivo (Rosen, 2021).

4.4.4.4 DON

DON teve um impacto adverso nas guelras dos peixes, causando lesões oxidativas, apoptose e ruptura das junções após a exposição. A administração de altas doses de DON em salmões afetou a conversão alimentar, reduziu o comprimento corporal e provocou alterações intestinais e imunológicas (Bernhoft *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2020).

Impactos de natureza hepática foram observados em carpas por meio de exposição dietética (Pietsch *et al.*, 2014). Curiosamente, os peixes alimentados com dose média de DON tiveram fecundidade 22% maior em comparação ao controle (Sanden *et al.*, 2012).

4.4.4.5 T-2

Ensaio científico com truta arco-íris e bagre indicam o impacto da dieta com toxina T-2 sobre a taxa de crescimento, eficiência alimentar, parâmetros hematológicos e bioquímicos e hemorragia intestinal (Schwarzer, 2009). A exposição dietética à toxina T-2 teve efeito no aumento de estresse oxidativo no fígado dos peixes e levou a alterações na resposta imune (Kövesi *et al.*, 2020; Matejova *et al.*, 2017). A toxina T-2 também demonstrou potencial em induzir toxicidade no desenvolvimento e causar apoptose em embriões de peixe-zebra (Yuan *et al.*, 2014).

4.4.4.6 OTA

Aumento de mortalidade, menor conversão alimentar, diminuição do hematócrito, imunossupressão e lesões histopatológicas em tecidos hepáticos e pancreáticos são as alterações já relatadas em peixes expostos à OTA (Kövesi *et al.*, 2020; Manning *et al.*, 2003, 2005; Mansour *et al.*, 2015; Schwarzer, 2009). Em diversas concentrações, ocorrem danos embrionários e estes aumentam, proporcionalmente, com concentração de OTA (Juan-García; Bind; Engert, 2020).

4.4.5 Principais efeitos deletérios das micotoxicoses

As micotoxinas causam uma série de efeitos prejudiciais nas diferentes espécies animais. A intoxicação produz sinais distintos, dependendo da micotoxina, duração, dose e suscetibilidade da espécie. A seguir, compilaram-se os principais efeitos deletérios nas diferentes espécies animais em relação à hepatotoxicidade (Tabela 1), carcinogenicidade (Tabela 2), imunotoxicidade (Tabela 3) e toxicidade reprodutiva (Tabela 4).

Tabela 1 – Efeito hepatotóxico em ratos, camundongos, suínos e peixes

	AFB1	FB1	ZEA	DON	T-2	OTA	Referências
Rato/Camundongo	X	X	X		X	X	Becci <i>et al.</i> (1982); Hassan <i>et al.</i> (2024); Song <i>et al.</i> (2023); Stoev (2021); Voss <i>et al.</i> (2001)
Aves	X	X		X	X	X	Lumsangkul <i>et al.</i> (2019); Song <i>et al.</i> (2023); Souza <i>et al.</i> (2020); Thompson <i>et al.</i> (1990); Wang; Wang; Li (2023);
Suínos	X	X	X			X	Bostan <i>et al.</i> (2017); Chen <i>et al.</i> (2021); Han <i>et al.</i> (2022); Monson; Coulombe; Reed (2015)
Peixes	X	X		X	X	X	Feng <i>et al.</i> (2023); Goel <i>et al.</i> (1994); Kovačić <i>et al.</i> (2009); Mansour <i>et al.</i> (2015); Matejova <i>et al.</i> (2017); Pietsch <i>et al.</i> (2014); Schwarzer (2009)

Fonte: Elaborada pela Autora (2024).

Tabela 2– Efeito carcinogênico em ratos, camundongos, suínos e peixes

Fonte: Elaborada pela Autora (2024).

	AFB1	FB1	ZEA	DON	T-2	OTA	Referências
Rato/Camundongo	X	X	X			X	Gelderblom <i>et al.</i> (1991); Hassan <i>et al.</i> (2024); Stoev (2010, 2020); Zhang <i>et al.</i> (2018)
Aves	X					X	Monson; Coulombe; Reed (2015)
Suínos	X					X	Popescu <i>et al.</i> (2022); Stoev (2022)
Peixes	X						Lee <i>et al.</i> (1968)

Tabela 3 – Efeito imunotóxico em ratos, camundongos, suínos e peixes

Fonte: Elaborada pela Autora (2024).

	AFB1	FB1	ZEA	DON	T-2	OTA	Referências
Rato/Camundongo	X	X	X	X	X	X	Bondy <i>et al.</i> (2015); Bracarense <i>et al.</i> (2017); Furian <i>et al.</i> (2022); Han <i>et al.</i> (2022); Liew; Mohd-Redzwan; Than (2019); National Toxicology Program (1989)
Aves	X	X	X	X	X	X	Coulombe (1993); DSM (2021); Eriksen; Pettersson (2004); Hoerr (2010); Maresca (2013); Monson; Coulombe; Reed (2015); Norred; Voss (1994); Stoev (2010)
Suínos	X	X	X	X	X	X	El Khoury; Atoui (2010); Fitzpatrick <i>et al.</i> (1989); Minami <i>et al.</i> (2004); Ning <i>et al.</i> (2024); Pestka <i>et al.</i> (2004); Popescu <i>et al.</i> (2022)
Peixes	X	X	X	X	X	X	Bernhoft <i>et al.</i> (2017); Kövesi <i>et al.</i> (2020); Lumlertdacha; Lovell (1995); Manning <i>et al.</i> (2003, 2005); Rodríguez-Cervantes <i>et al.</i> (2010); Santos <i>et al.</i> (2018)

Tabela 4 – Efeito reprodutivo em ratos, camundongos, suínos e peixes

Fonte: Elaborada pela Autora (2024).

	AFB1	FB1	ZEA	DON	T-2	OTA	Referências
Rato/Camundongo	X		X	X	X	X	Cao <i>et al.</i> (2020); Furian <i>et al.</i> (2022); Kanisawa, Suzuki (1978); Kourousekos <i>et al.</i> (2018); Lumsangkul <i>et al.</i> (2019); Sobrova <i>et al.</i> (2010); Uriah; Ibeh; Oluwafemi (2001); Yang <i>et al.</i> (2018)
Aves	X	X	X		X		DSM (2021); Monson; Coulombe; Reed (2015); Norred; Voss (1994); Vörösházi <i>et al.</i> (2024)
Suínos	X	X	X	X	X	X	Chen <i>et al.</i> (2021); Fitzpatrick <i>et al.</i> (1989); Meneely <i>et al.</i> (2023); Popescu <i>et al.</i> (2022); Stoev (2022); Tassis <i>et al.</i> (2020)
Peixes	X	X	X		X	X	Di Paola <i>et al.</i> (2022); Huang <i>et al.</i> (2014); Juan-García; Bind; Engert (2020); Santana (2021); Yuan <i>et al.</i> (2014)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão bibliográfica abordou os modelos animais utilizados para o estudo das micotoxicoses, com foco especial nas micotoxinas mais relevantes, como AFL, TRI, ZEA, FUM e OTA. Todas representam um risco significativo para os animais expostos devido aos seus efeitos tóxicos variados, que incluem carcinogenicidade, teratogenicidade, imunotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e efeitos reprodutivos e comportamentais.

A falta de pesquisas e de regulamentações adequadas para micotoxinas representa um risco para a segurança da alimentação animal em todo o mundo. Para esse fim, animais são, frequentemente, usados como modelos para obter conhecimento sobre os processos cinéticos subjacentes. Nas últimas duas décadas, o suíno ganhou atenção como um modelo animal promissor em toxicologia devido à sua semelhança fisiológica com o ser humano. Seguem, ainda, algumas lacunas de características essenciais para encontrar uma espécie modelo com perfis de metabólitos semelhantes aos humanos.

Até então, os modelos animais supracitados desempenharam um papel exímio em agregar conhecimento e ampliar a compreensão dos efeitos das micotoxinas. Permanece, como objetivo científico principal, a definição do modelo animal mais similar ao ser humano. E, como objetivo secundário, explorar os efeitos das diferentes micotoxinas atuando em conjunto no organismo. Portanto, este trabalho reconhece a necessidade de que futuras pesquisas continuem a explorar e aprimorar esses modelos para o avanço do conhecimento nessa área crítica.

REFERÊNCIAS

- ABBÈS, S. *et al.* The protective effect of hydrated sodium calcium aluminosilicate against haematological, biochemical and pathological changes induced by zearalenone in mice. **Toxicon**, v. 47, n. 5, p. 567-574, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010106000316>. Acesso em: 21 jun. 2024.
- ABID-ESSEFI, S. *et al.* Cytotoxicity, inhibition of DNA and protein syntheses and oxidative damage in cultured cells exposed to zearalenone. **Toxicology in Vitro**, v. 18, n. 4, p. 467-474, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233304000049>. Acesso em: 21 jun. 2024.
- ABID-ESSEFI, S. *et al.* DNA fragmentation, apoptosis and cell cycle arrest induced by zearalenone in cultured DOK, Vero and Caco-2 cells: prevention by vitamin E. **Toxicology**, [v. 192, n. 2, p. 237-248, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X03003299>. Acesso em: 21 jun. 2024.
- ALSHAMRANI, A. A. *et al.* Aflatoxin B1 exacerbates genomic instability and apoptosis in the BTBR autism mouse model via dysregulating DNA repair pathway. **Toxics**, v. 11, n. 7, p. 636, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6304/11/7/636>. Acesso em: 18 jun. 2024.
- ALLTECH, Agri-Food Outlook 2023. Global feed production remains steady in 2022. **ALLTECH**, 2023. Disponível em: https://www.alltech.com/sites/default/files/2023-01/2023%20Alltech%20Agri-Food%20Outlook%20v2_1.pdf. Acesso em: 11 jun. 2024.
- AMYOT, J. **Social and economic aspects of dryer use for paddy and other agricultural produce in Thailand**. Chulalongkorn University, Social Research Institute, 1983. Disponível em: <https://catalog.lib.msu.edu/Record/folio.in00001905286>. Acesso em: 11 jun. 2024.
- ANDRÉ, A. *et al.* A new physical and biological strategy to reduce the content of zearalenone in infected wheat kernels: the effect of cold needle perforation, microorganisms, and purified enzyme. **Food Research International**, v. 186, p. 114364, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996924004344>. Acesso em: 17 jun. 2024.
- ANTONISSEN, G. *et al.* The impact of fusarium mycotoxins on human and animal host susceptibility to infectious diseases. **Toxins**, v. 6, n. 2, p. 430-452, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942744/>. Acesso em: 17 de jun. 2024.
- ARAFA, A. S. *et al.* Susceptibility of various poultry species to dietary aflatoxin. **British Poultry Science**, 1981. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00071688108447906>. Acesso em: 24 jun. 2024.

AWAD, W. A. *et al.* Influence of deoxynivalenol on the D-glucose transport across the isolated epithelium of different intestinal segments of laying hens. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 91, n. 5–6, p. 175-180, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0396.2007.00689.x>. Acesso em: 23 jun. 2024.

AWAD, W. *et al.* The toxicological impacts of the *Fusarium* mycotoxin, deoxynivalenol, in poultry flocks with special reference to immunotoxicity. **Toxins**, v. 5, n. 5, p. 912-925, 2013. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/5/5/912>. Acesso em: 23. Jun. 2024.

BAQUIÃO, A. C. **Fungos e micotoxinas em castanhas do Brasil, da colheita ao armazenamento**. Tese (Doutorado em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42132/tde-01082012-113328/>. Acesso em: 11 jun. 2024.

BASSANI, I. D. *et al.* Estrutura regulatória para a aflatoxina no amendoim brasileiro. **Revista de Política Agrícola**, v. 32, abr. 2023. Disponível em: <https://seer.sede.embrapa.br/index.php/RPA/article/view/1844> Acesso em: 11 jun. 2024.

BECCI, P. J. *et al.* Long-term carcinogenicity and toxicity study of zearalenone in the rat. **Journal of Applied Toxicology**, v. 2, n. 5, p. 247-254, 1982. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jat.2550020507>. Acesso em: 21 jun. 2024.

BENNETT, J. W.; KLICH, M. Mycotoxins. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 3, p. 497-516, 2003. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.16.3.497-516.2003>. Acesso em 17 jun. 2024.

BERMUDEZ, A. J.; LEDOUX, D. R.; ROTTINGHAUS, G. E. Effects of *Fusarium moniliforme* culture material containing known levels of fumonisin B1 in ducklings. **Avian Diseases**, v. 39, n. 4, p. 879-886, 1995. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/1592427>. Acesso em: 24 jun. 2024.

BERNHOF, A. *et al.* Tissue distribution and elimination of deoxynivalenol and ochratoxin A in dietary-exposed Atlantic salmon (*Salmo salar*). **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 34, n. 7, p. 1211-1224, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1321149>. Acesso em: 23 jun. 2024.

BONDY, G. S. *et al.* Toxicidade da fumonisina B1 administrado por via intraperitoneal a ratos Sprague-Dawley machos. **Food and Chemical Toxicology**, v. 33, n. 8, p. 653-665, 1995. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/027869159500031V>. Acesso em: 20 jun. 2024.

BONDY, G. S. *et al.* Effects of chronic ochratoxin A exposure on p53 heterozygous and p53 homozygous mice. **Sage Journals. Toxicologic Pathology**, v. 43, n. 5, p. 715-729, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0192623314568391>. Acesso em: 24 jun. 2024.

BOORMAN, G. A.; MARONPOT, R. R.; EUSTIS, S. L. Rodent carcinogenicity bioassay: past, present, and future. **Toxicologic Pathology**, v. 22, n. 2, p. 105-111, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7973358/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

BOSTAN, H. B. *et al.* Ultrasensitive detection of ochratoxin A using aptasensors. **Biosensors & Bioelectronics**, v. 98, p. 168-179, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28672192/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

BRACARENSE, A. P. F. L. *et al.* Deoxynivalenol in the liver and lymphoid organs of rats: effects of dose and duration on immunohistological changes. **World Mycotoxin Journal**, v. 10, n. 1, p. 89-96, 2017. Disponível em: <https://www.wageningenacademic.com/doi/abs/10.3920/WMJ2016.2094>. Acesso em: 22 jun. 2024.

BRAKE, J.; HAMILTON, P. B.; KITTRELL, R. S. Effects of the trichothecene mycotoxin diacetoxyscirpenol on feed consumption, body weight, and oral lesions of broiler breeders. **Poultry Science**, v. 79, n. 6, p. 856-863, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032579119415551>. Acesso em: 23 jun. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Instrução Normativa nº 160, de 1º de julho de 2022. Estabelece os limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=433607>. Acesso em: 20 ago. 2024.

BROWN, D. W.; MCCOY, C. P.; ROTTINGHAUS, G. E. Experimental Feeding of Fusarium Moniliforme Culture Material Containing Fumonisin B1 to Channel Catfish, *Ictalurus Punctatus*. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 6, n. 1, p. 123-124, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/104063879400600128>. Acesso em: 24 jun. 2024.

BROWN, T. P.; ROTTINGHAUS, G. E.; WILLIAMS, M. E. Fumonisin mycotoxicosis in broilers: performance and pathology. **Avian Diseases**, v. 36, n. 2, p. 450-454, 1992. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/1591528>. Acesso em: 24 jun. 2024.

CALDERARI, T. O. **Biodiversidade de fungos aflatoxigênicos e aflatoxinas em castanha do Brasil**. 2011. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/838791>. Acesso em: 11 jun. 2024.

CAO, Z. *et al.* Deoxynivalenol induced spermatogenesis disorder by blood-testis barrier disruption associated with testosterone deficiency and inflammation in mice. **Environmental Pollution**, v. 264, p. 114748, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749120317358>. Acesso em: 22 jun. 2024.

CARLSON, D. B. *et al.* Fumonisin B1 promotes aflatoxin B1 and N-methyl-N'-nitro-nitrosoguanidine-initiated liver tumors in rainbow trout. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 172, n. 1, p. 29-36, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X0199129X?via%3Dihub>. Acesso em: 24 jun. 2024.

CAST, Council for Agricultural Science and Technology (org.). **Mycotoxins: risks in plant, animal, and human systems**. Task Force Report, v. 139. Ames, Iowa: 2003. Disponível em: <https://cast-science.org/publication/mycotoxins-risks-in-plant-animal-and-human-systems/>. Acesso em 11. jun. 2024.

CHEN, J. *et al.* Research progress on fumonisin B1 contamination and toxicity: a review. **Molecules**, v. 26, n. 17, p. 5238, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/17/5238>. Acesso em: 20 jun. 2024.

COSTA, A. L.; AMORAS, E. S. Aflatoxicoses: uma revisão das manifestações clínicas em seres humanos e animais. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 4, n. 1, p. 54-63, 2021. Disponível em: <https://arqcientificosimmes.emnuvens.com.br/abi/article/view/508>. Acesso em: 11 jun. 2024.

COULOMBE, R. A. Ação biológica das micotoxinas. **Journal of Dairy Science**, v. 76, n. 3, p. 880-891, 1993. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030293774147>. Acesso em: 24 jun. 2024.

D'MELLO, J. P. F.; MACDONALD, A. M. C. Mycotoxins. **Animal Feed Science and Technology**, v. 69, n. 1, Legume Forages and Indigenous Browse for Ruminants in the Semi-Arid Tropics, p. 155-166, 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377840197816306>. Acesso em: 11 jun. 2024.

DEVREESE, M. *et al.* Comparative toxicokinetics, absolute oral bioavailability, and biotransformation of zearalenone in different poultry species. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 20, p. 5092-5098, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b01608>. Acesso em: 22 jun. 2024.

DEVREESE, M.; BACKER, P. D.; CROUBELS, S. Different methods to counteract mycotoxin production and its impact on animal health. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, v. 82, n. 4, 2013. Disponível em: <https://openjournals.ugent.be/vdt/article/id/75566/>. Acesso em: 30 jun. 2024.

DHAMA, K. *et al.* Aflatoxins - hazard to livestock and poultry production: a review. **Journal of Immunology and Immunopathology**, v. 9, p. 1-15, 2007. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/229804484_Aflatoxins-_Hazard_to_Livestock_and_Poultry_Production_A_Review. Acesso em: 24 jun. 2024.

DI PAOLA, D. *et al.* Impact of mycotoxin contaminations on aquatic organisms: toxic effect of aflatoxin B1 and fumonisin B1 mixture. **Toxins**, v. 14, n. 8, p. 518, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/8/518>. Acesso em: 30 jun. 2024.

DIESING, A.-K. *et al.* Mycotoxin deoxynivalenol (DON) mediates biphasic cellular response in intestinal porcine epithelial cell lines IPEC-1 and IPEC-J2. **Toxicology Letters**, v. 200, n. 1, p. 8-18, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427410017315>. Acesso em: 23 jun. 2024.

DJOUINA, M. *et al.* Low dose dietary contamination with deoxynivalenol mycotoxin exacerbates enteritis and colorectal cancer in mice. **Science of the Total Environment**, v. 900, p. 165722, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969723043450>. Acesso em: 18 jun. 2024.

DRAGAN, Y. P. *et al.* Implications of apoptosis for toxicity, carcinogenicity, and risk assessment: fumonisin B1 as an example. **Toxicological Sciences**, v. 61, n. 1, p. 6-17, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/toxsci/61.1.6>. Acesso em: 20 jun. 2024.

DSM. 7 Myths and truths about zearalenone in poultry production. **DSM**, 2021. Disponível em: <https://www.dsm.com/anh/news/feed-talks/articles/7-myths-and-truths-about-zearalenone-in-poultry-production.html>. Acesso em: 10 jul. 2024.

EL KHOURY, A.; ATOUI, A. Ochratoxin A: general overview and actual molecular status. **Toxins**, v. 2, n. 4, p. 461-493, 2010. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/2/4/461>. Acesso em: 24 jun. 2024.

ERIKSEN, G. Metabolism and toxicity of trichothecenes /. **ResearchGate**, 2003. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/34023084_Metabolism_and_toxicity_of_trichothecenes. Acesso em: 24 jun.2024.

ERIKSEN, G. S.; PETTERSSON, H. Toxicological evaluation of trichothecenes in animal feed. **Animal Feed Science and Technology**, v. 114, n. 1, p. 205-239, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377840103002554>. Acesso em: 23 jun. 2024.

ESKOLA, M. *et al.* Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: validity of the widely cited “FAO estimate” of 25. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 16, p. 2773-2789, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31478403/>. Acesso em: 17 jun. 2024.

FENG, C. *et al.* Aflatoxin B1-induced early developmental hepatotoxicity in larvae zebrafish. **Chemosphere**, v. 340, p. 139940, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653523022099>. Acesso em: 24 jun. 2024.

FITZPATRICK, D.W. *et al.* Measurement of the relative binding affinity of zearalenone, α -zearalenol and β -zearalenol for uterine and oviduct estrogen receptors in swine, rats and chickens: an indicator of estrogenic potencies. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology**, v. 94, n. 2, p. 691-694, 1989. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0742841389901333>. Acesso em: 24 jun. 2024.

FURIAN, A. F. *et al.* **Recent advances in assessing the effects of mycotoxins using animal models.** **Current Opinion in Food Science**, v. 47, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100874>. Acesso em: 29 mar. 2024.

GELDERBLUM, W. C. A. *et al.* Efeito da fumonisina B1 sobre os níveis e composição de ácidos graxos de lipídios selecionados no fígado de rato in vivo. **Food and Chemical Toxicology**, v. 35, n. 7, p. 647-656, 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691597000367>. Acesso em: 19. jun. 2024.

GELDERBLUM, W. C. A. *et al.* Toxicity and carcinogenicity of the Fusarium moniliforme metabolite, fumonisin B1, in rats. **Carcinogenesis**, v. 12, n. 7, p. 1247-1251, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/carcin/12.7.1247>. Acesso em: 20 jun. 2024.

GOEL, S. *et al.* Sphingolipid levels in catfish consuming *Fusarium moniliforme* corn culture material containing fumonisins. **Aquatic Toxicology**, v. 30, n. 4, p. 285-294, 1994.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0166445X94000506>.

Acesso em: 24 jun. 2024.

GOOSSENS, J. *et al.* Porcine intestinal epithelial barrier disruption by the *Fusarium* mycotoxins deoxynivalenol and T-2 toxin promotes transepithelial passage of doxycycline and paromomycin. **BMC Veterinary Research**, v. 8, n. 1, p. 245, 2012.

Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-245>. Acesso em: 24 jun. 2024.

HAN, X. *et al.* Research progress of safety of zearalenone: a review. **Toxins**, v. 14, n. 6, p. 386, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/6/386>. Acesso em: 21 jun. 2024.

HÅNELL, A.; MARKLUND, N. Structured evaluation of rodent behavioral tests used in drug discovery research. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 8, 2014. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2014.00252>. Acesso em: 11 jun. 2024.

HASCHEK, W. *et al.* Fumonisin toxicosis in swine: an overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 2, p. 251-257, 2001. Acesso em: 20 jun. 2024.

HASSAN, R. *et al.* Integrated data from intravital imaging and HPLC–MS/MS analysis reveal large interspecies differences in AFB1 metabolism in mice and rats. **Archives of Toxicology**, v. 98, n. 4, p. 1081-1093, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03688-4>. Acesso em: 19 jun. 2024.

HOERR, F. J. Clinical aspects of immunosuppression in poultry. **Avian Diseases**, v. 54, n. 1, p. 2-15, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20408392/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

HUANG, C. *et al.* The toxic effects and potential mechanisms of deoxynivalenol on the structural integrity of fish gill: oxidative damage, apoptosis and tight junctions disruption. **Toxicol**, v. 174, p. 32-42, 2020. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010119309134>. Acesso em: 22 jun. 2024.

HUANG, Y. *et al.* Effect of dietary aflatoxin B1 on growth, fecundity and tissue accumulation in gibel carp during the stage of gonad development. **Aquaculture**, v. 428-429, p. 236-242, 2014. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0044848614001136>. Acesso em: 30 jun. 2024.

HUMANA, U. Pesquisa sobre micotoxinas da Biomin World 2018. **Sabinet African Journals**, 2019. 1 imagem. Disponível em: <https://journals.co.za/doi/abs/10.10520/EJC-14bf6c8cb7>. Acesso em: 10 jul. 2024.

HUNDER, G. *et al.* Influence of subchronic exposure to low dietary deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, on intestinal absorption of nutrients in mice. **Food and Chemical Toxicology**, v. 29, n. 12, p. 809-814, 1991. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/027869159190107I>. Acesso em: 23 jun. 2024.

HUSSEIN; BRASEL. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on human and animals. **Toxicology**, v. 167, p. 101-134, 2001. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/11779965_Toxicity_metabolism_and_impact_of_mycotoxins_on_human_and_animals. Acesso em: 23 jun. 2024.

IARC. Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. [Monografias do IARC sobre a avaliação de riscos cancerígenos para humanos]. **International Agency for Research on Câncer**, v. 56, 1993. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/book-and-report-series/iarc-monographs-on-the-identification-of-carcinogenic-hazards-to-humans/some-naturally-occurring-substances-food-items-and-constituents-heterocyclic-aromatic-amines-and-mycotoxins-1993>. Acesso em: 24 jun. 2024.

IKEGWUONU, F. I. A neurotoxicidade da aflatoxina B1 no rato. **Toxicology**, v. 28, n. 3, p. 247-259, 1983. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0300483X8390121X>. Acesso em: 18 jun. 2024.

INGLE, A. P. *et al.* Role of nanotechnology in the detection of mycotoxins: a smart approach. In: RAI, M.; ABD-ELSALAM, K. A. **Nanomycotoxicology: treating mycotoxins in the nano way**. Nova York: Academic Press, 2020. p. 11-33. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-02954-0>. Acesso em: 11 jun. 2024.

Jl, J. *et al.* The disorder metabolic profiling in kidney and spleen of mice induced by mycotoxins deoxynivalenol through gas chromatography mass spectrometry. **Chemosphere**, v. 180, p. 267-274, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653517305131>. Acesso em: 22 jun. 2024.

JUAN-GARCÍA, A.; BIND, M.-A.; ENGERT, F. Larvas de peixe-zebra como modelo in vitro para avaliar efeitos toxicológicos de micotoxinas. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 202, p. 110909, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014765132030748X>. Acesso em: 30 jun. 2024.

JW, J. Aflatoxicosis Associated with swine stillbirth in the Piggery Farm University of Agriculture Makurdi. **Current Trends in Biomedical Engineering & Biosciences**, v. 13, n. 5, 2018. Disponível em: <https://juniperpublishers.com/ctbeb/CTBEB.MS.ID.555873.php>. Acesso em: 24 jun. 2024.

KANISAWA, M.;SUZUKI, S. Induction of renal and hepatic tumors in mice by ochratoxin A, a mycotoxin. **GANN Japanese Journal of Cancer Research**, v. 69, n. 4, p. 599-600, 1978. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cancersci1959/69/4/69_4_599/_article/-char/ja/. Acesso em: 24 jun. 2024.

KOUROUSEKOS, G. D. *et al.* Effect of aflatoxin B1 on blood serum oestradiol-17 β and progesterone concentrations during the luteal phase and the synchronized oestrus of goats.

Animal Reproduction, v. 15, n. 1, p. 75-83 2018. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7746212/>. Acesso em: 19 jun. 2024.

KOVAČIĆ, S. *et al.* Fumonisin B1 neurotoxicity in young carp (*Cyprinus carpio* L.). **Arhiv za higijenu rada i toksikologiju**, v. 60, n. 4, p. 419-425, 2009. Disponível em:

<https://hrcak.srce.hr/clanak/70218>. Acesso em: 21 jun. 2024.

KÖVESI, B. *et al.* Short-term effects of deoxynivalenol, T-2 toxin, fumonisin B1 or ochratoxin on lipid peroxidation and glutathione redox system and its regulatory genes in common carp (*Cyprinus carpio* L.) liver. **Fish Physiology and Biochemistry**, v. 46, n. 6, p. 1921-1932, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10695-020-00845-1>. Acesso em: 24 jun. 2024.

KUIPER, G. G. J. M. *et al.* Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . **Endocrinology**, v. 139, n. 10, p. 4252-4263, 1998. Disponível em:

<https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/endo.139.10.6216>. Acesso em: 22 jun. 2024.

LANYASUNYA, T. P. *et al.* The risk of mycotoxins contamination of dairy feed and milk on smallholder dairy farms in Kenya. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 4, n. 3, p. 162-169, 2005. Disponível em: <https://scialert.net/abstract/?doi=pjn.2005.162.169>. Acesso em: 11 jun. 2024.

LEDOUX, D. R. *et al.* 1992. Fumonisin toxicity in broiler chicks. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 4, n. 3, p. 330-333, 1992. Disponível em:

<https://doi.org/10.1177/104063879200400317>. Acesso em: 25 jun. 2024.

LEE, D. J. *et al.* Synergism between cyclopropenoid fatty acids and chemical carcinogens in rainbow trout (*Salmo gairdneri*)^{1,2}. **Cancer Research**, v. 28, n. 11, p. 2312-2318, 1968.

Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/28/11/2312/476696/Synergism-between-Cyclopropenoid-Fatty-Acids-and>. Acesso em: 24 jun. 2024.

LEE, J. T. *et al.* Effects of mycotoxin-contaminated diets and deactivating compound in laying hens: 2. Effects on white shell egg quality and characteristics. **Poultry Science**, v. 91, n. 9, p. 2096-2104, 2012. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003257911939666X>. Acesso em 23: jun. 2024.

LERDA, D. Ochratoxins: biosynthesis, detection and toxicity. 2015. p. 35-55. **ResearchGate**. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/286455826_Ochratoxins_Biosynthesis_Detection_and_Toxicity. Acesso em: 18 jun. 2024.

LI, C. *et al.* Research progress in toxicological effects and mechanism of aflatoxin B1 toxin. **PeerJ**, v. 10, p. e13850, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35945939/>.

Acesso em: 24 jun. 2024.

LIEW, W.-P.-P.; MOHD-REDZWAN, S.; THAN, L. T. L. Gut microbiota profiling of aflatoxin B1-induced rats treated with *Lactobacillus casei* Shirota. **Toxins**, v. 11, n. 1, p. 49, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/11/1/49>. Acesso em: 18 jun. 2024.

- LIN, R. *et al.* T-2 toxin inhibits the production of mucin via activating the IRE1/XBP1 pathway. **Toxicology**, v. 424, p. 152230, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X19301672>. Acesso em: 23 jun. 2024.
- LJUBOJEVIC, M. *et al.* Rat renal cortical OAT1 and OAT3 exhibit gender differences determined by both androgen stimulation and estrogen inhibition. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, v. 287, n. 1, p. F124-138, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15010355/>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- LUMLERTDACHA, S.; LOVELL, R. T. Fumonisin-contaminated dietary corn reduced survival and antibody production by channel catfish challenged with *Edwardsiella ictaluri*. **Journal of Aquatic Animal Health**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 1995. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1577/1548-8667%281995%29007%3C0001%3AFCD%3E2.3.CO%3B2>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- LUMSANGKUL, C. *et al.* Developmental toxicity of mycotoxin fumonisin B1 in animal embryogenesis: an overview. **Toxins**, v. 11, n. 2, p. 114, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30781891/>. Acesso em: 21 jun. 2024.
- DEI, H. K. Assesment of maize as feed resource for poultry. In: MANAFI, M. (ed.). **Poultry Science**. Rijeka: InTech , 2017. Disponível em: https://books.google.com.br/books/about/Poultry_Science.html?id=HMOQDwAAQBAJ&redir_esc=y. Acesso em: 24 jun. 2024.
- MANNING, B. B. *et al.* Ocratoxina A alimentada para canalizar bagres (*Ictalurus punctatus*) causa redução do crescimento e lesões do tecido hepatopancreático. **Aquaculture**, v. 219, n. 1, p. 739-750, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0044848603000334>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- MANNING, B. *et al.* Exposure to feedborne mycotoxins T-2 toxin or ochratoxin A causes increased mortality of channel catfish challenged with *Edwardsiella ictaluri*. **Journal of Aquatic Animal Health**, v. 17, p. 147-152, 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1577/H03-063.1>. Acesso em: 30 jun. 2024.
- MANSOUR, A. T. *et al.* The antagonistic effect of whey on ochratoxin A toxicity on the growth performance, feed utilization, liver and kidney Functions of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). **ResearchGate**. 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/313768310_The_Antagonistic_Effect_of_Whey_on_Ochratoxin_A_toxicity_on_the_Growth_Performance_Feed_Utilization_Liver_and_Kidney_Functions_of_Nile_Tilapia_Oreochromis_niloticus. Acesso em: 24 jun. 2024.
- MARASAS, W. Discovery and occurrence of the fumonisins: a historical perspective. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 2, p. 239-243, 2001. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.01109s2239>. Acesso em: 20 jun. 2024.
- MARESCA, M. From the gut to the brain: journey and pathophysiological effects of the food-associated trichothecene mycotoxin deoxynivalenol. **Toxins**, v. 5, n. 4, p. 784-820, 2013. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/5/4/784>. Acesso em: 23 jun. 2024.

MATEJOVA, I. *et al.* Efeito da dieta contaminada com toxina T-2 na carpa comum (*Cyprinus carpio* L.). **Fish & Shellfish Immunology**, v. 60, p. 458-465, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050464816307276>. Acesso em: 24 jun. 2024.

MENEELY, J. *et al.* T-2 and HT-2 toxins: toxicity, occurrence and analysis: A Review. **Toxins**, v. 15, n. 8, p. 481, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/15/8/481>. Acesso em: 24 jun. 2024.

MENEZES FILHO, A. C. P. de *et al.* Efecto antifúngico por el aceite esencial de las hojas y tallos de *Schinus molle* sobre las cepas de *Aspergillus* sp. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 53, n. 3, p. 1561-2988, 2020. Disponível em: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/399>. Acesso em: 15 jun. 2024.

MINAMI, L. *et al.* Fumonisin: efeitos toxicológicos, mecanismo de ação e biomarcadores para avaliação da exposição. **Semina Ciências Agrárias**, v. 25, n. 3, p. 207-224, 2004. Disponível em: [https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/semina-ciencias-agrarias/25-\(2004\)-3/fumonisin-efeitos-toxicologicos-mecanismo-de-acao-e-biomarcadores-pa/](https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/semina-ciencias-agrarias/25-(2004)-3/fumonisin-efeitos-toxicologicos-mecanismo-de-acao-e-biomarcadores-pa/). Acesso em: 20 jun. 2024.

MONSON, M. S.; COULOMBE, R. A.; REED, K. M. Aflatoxicosis: lessons from toxicity and responses to aflatoxin B1 in poultry. **Agriculture**, v. 5, n. 3, p. 742-777, 2015. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0472/5/3/742>. Acesso em: 24 jun. 2024.

MUPUNGA, I.; MNGQAWA, P.; KATERERE, D. R. Peanuts, aflatoxins and undernutrition in children in sub-saharan Africa. **Nutrients**, v. 9, n. 12, p. 1287, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/12/1287>. Acesso em: 15 jun. 2024.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. Toxicology and carcinogenesis studies of ochratoxin A (CAS No. 303-47-9) in F344/N Rats (Gavage Studies). **National Toxicology Program Technical Report Series**, v. 358, p. 1-142, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12695783/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

NING, C. *et al.* Melatonin alleviates T-2 toxin-induced oxidative damage, inflammatory response, and apoptosis in piglet spleen and thymus. **International Immunopharmacology**, v. 129, p. 111653, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576924001711>. Acesso em: 24 jun. 2024.

NORRED, W. P.; VOSS, K. A. Toxicity and role of fumonisins in animal diseases and human esophageal cancer. **Journal of Food Protection**, v. 57, n. 6, p. 522-527, 1994. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0362028X22042557>. Acesso em: 20 jun. 2024.

OBREMSKI, K. *et al.* Histological estimation of the small intestine wall after administration of feed containing deoxynivalenol, T-2 toxin and zearalenone in the pig. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 11, p. 339-345, 2008. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/24025056_Histological_estimation_of_the_small_intestine_wall_after_administration_of_feed_containing_deoxynivalenol_T-2_toxin_and_zearalenone_in_the_pig. Acesso em: 23 jun. 2024.

OLIVEIRA, S. T. L. de *et al.* Aeromonas hydrophila in tilapia (*Oreochromis niloticus*) after the intake of aflatoxins. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 80, p. 400-406, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aib/a/XtRCtzy3ZyG4cycNtwYRrLd/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

OSSELAERE, A. *et al.* Toxic effects of dietary exposure to T-2 toxin on intestinal and hepatic biotransformation enzymes and drug transporter systems in broiler chickens. **Food and Chemical Toxicology**, v. 55, p. 150-155, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691513000148>. Acesso em: 24 jun. 2024.

PEILLOD, C. *et al.* Toxic effects of fumonisins, deoxynivalenol and zearalenone alone and in combination in ducks fed the maximum EU tolerated level. **Toxins**, v. 13, n. 2, p. 152, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/13/2/152>. Acesso em: 24 jun. 2024.

PEPELJNJAK, S. *et al.* Screening toxicity study in young carp (*Cyprinus carpio* L.) on feed amended with fumonisin B1. **Mycopathologia**, v. 156, n. 2, p. 139-145, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1022944927493>. Acesso em: 24 jun. 2024.

PESTKA, J. J. *et al.* Cellular and molecular mechanisms for immune modulation by deoxynivalenol and other trichothecenes: unraveling a paradox. **Toxicology Letters**, v. 153, n. 1, Trichothecenes with a special focus on DON, p. 61-73, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427404002449>. Acesso em: 23 jun. 2024.

PETRINEC, Z. *et al.* Fumonisin B1 causes multiple lesions in common carp (*Cyprinus carpio*). **DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift**, v. 111, n. 9, p. 358-363, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15503536/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

PIETSCH, C. *et al.* Organ damage and hepatic lipid accumulation in carp (*Cyprinus carpio* L.) after feed-borne exposure to the mycotoxin, deoxynivalenol (DON). **Toxins**, v. 6, n. 2, p. 756-778, 2014. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/6/2/756>. Acesso em: 24 jun. 2024.

PINTO, A. C. S. M. *et al.* Deoxynivalenol: toxicology, degradation by bacteria, and phylogenetic analysis. **Toxins**, v. 14, n. 2, p. 90, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8876347/>. Acesso em: 22 jun. 2024.

POERSCH, A. B. *et al.* Fumonisin B1 facilitates seizures induced by pentylentetrazol in mice. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 51, p. 61-67, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0892036215300258>. Acesso em: 20 jun. 2024.

POPESCU, R. G. *et al.* Aflatoxins in feed: types, metabolism, health consequences in swine and mitigation strategies. **Toxins**, v. 14, n. 12, p. 853, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/12/853>. Acesso em: 24 jun. 2024.

POŻARSKA, A. *et al.* AFB1 Toxicity in human food and animal feed consumption: a review of experimental treatments and preventive measures. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 10, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11121597/>. Acesso em: 11 jun. 2024.

- QU, Z. *et al.* *Fusarium* mycotoxins: the major food contaminants. **mLife**, v. 3, ed. 2, p. 176-206, jun. 2024. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mlf2.12112>. Acesso em: 17 jun. 2024.
- RAFAI, P. *et al.* Effect of various levels of T-2 toxin in the immune system of growing pigs. **The Veterinary Record**, v. 136, n. 20, p. 511-514, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/vr.136.20.51>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- RAI, A.; DAS, M.; TRIPATHI, A. Occurrence and toxicity of a fusarium mycotoxin, zearalenone. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 16, p. 2710-2729, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1655388>. Acesso em: 21 jun. 2024.
- RAWAL, S.; KIM, J. E.; COULOMBE, R. Aflatoxina B1 em aves: toxicologia, metabolismo e prevenção. **Research in Veterinary Science**, v. 89, n. 3, p. 325-331, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528810001116>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- REN, X.-L.; HAN, P.; MENG, Y. Aflatoxin B1-Induced COX-2 expression promotes mitophagy and contributes to lipid accumulation in hepatocytes *in vitro* and *in vivo*. **International Journal of Toxicology**, v. 39, n. 6, p. 594-604, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1091581820939081>. Acesso em: 19 jun. 2024.
- RODRÍGUEZ-CERVANTES, C. *et al.* Aflatoxin B1 and its toxic effects on immune response of teleost fishes: a review. **World Mycotoxin Journal**, v. 3, n. 2, p. 193-199, 2010. Disponível em: <https://www.wageningenacademic.com/doi/10.3920/WMJ2009.1202>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- ROSEN, Roy. Zearalenona em espécies aquáticas: quando os problemas começam a surgir? **Pesca Amadora**, 2021. Disponível em: <https://www.pescamadora.com.br/2021/11/zearalenona-em-especies-aquaticas-quando-os-problemas-comecam-a-surgir/>. Acesso em: 30 jun. 2024.
- SANCHIS, V.; MAGAN, N. Environmental conditions affecting mycotoxins. In: *Mycotoxins in Food*, 2004. p. 174–189. **ResearchGate**. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/279970184_Environmental_conditions_affecting_mycotoxins. Acesso em: 17 jun. 2024.
- SANDEN, M. *et al.* Peixe-zebra (*Danio rerio*) como um modelo para investigar os efeitos tóxicos dietéticos da contaminação por desoxinivalenol em rações para aquicultura. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 12, p. 4441-4448, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691512006229>. Acesso em: 30 jun. 2024.
- SANTOS, S. *et al.* Utilização de bentonita em dietas contendo zearalenona para alevinos de Jundiá *Rhamdia quelen*. **Revista da 15ª Jornada de Pós-Graduação e Pesquisa - Congrega Urcamp**, p. 1556-1568, 2018. Disponível em: <http://revista.urcamp.tche.br/index.php/rcjppg/article/view/2928>. Acesso em: 22 jun. 2024.
- SAVI, G. D.; BORTOLUZZI, A. J.; SCUSSEL, V. M. Antifungal properties of zinc-compounds against toxigenic fungi and mycotoxin. **International Journal of Food Science**

& Technology, v. 48, n. 9, p. 1834-1840, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijfs.12158>. Acesso em: 18 jun. 2024.

SCHWARZER, K. Harmful effects of mycotoxins on animal physiology. 2009. **ResearchGate**. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/280095846_HARMFUL_EFFECTS_OF_MYCOTOXINS_ON_ANIMAL_PHYSIOLOGY. Acesso em: 18 jun. 2024.

SERNA, C. M. B. **Efeito de aflatoxinas na ração sobre Matrinxã (*Brycon cephalus*): acúmulo em tecidos e desempenho produtivo**. 2018. Tese (Doutorado em Ciências da Engenharia de Alimentos) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2018. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/74/74132/tde-24042019-095351/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

SHARMA, V.; PATIAL, V. Food mycotoxins: dietary interventions implicated in the prevention of mycotoxicosis. **ACS Food Science & Technology**, v. 1, n. 10, p. 1717-1739, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsfoodscitech.1c00220>. Acesso em: 11 jun. 2024.

SHENG, K. *et al.* Role of neurotransmitters 5-hydroxytryptamine and substance P in anorexia induction following oral exposure to the trichothecene T-2 toxin. **Food and Chemical Toxicology**, v. 123, p. 1-8, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691518307749>. Acesso em: 23 jun. 2024.

SKIEPKO, N. *et al.* Effects of deoxynivalenol and zearalenone on the histology and ultrastructure of pig liver. **Toxins**, v. 12, n. 7, p. 463, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/12/7/463>. Acesso em: 22 jun. 2024.

SNOWDON, C. T. O significado da pesquisa em comportamento animal. **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 4, n. 2, p. 365-373, 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-294X1999000200011&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 11 jun. 2024.

SOBROVA, P. *et al.* Deoxynivalenol and its toxicity. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 3, n. 3, 2010. Disponível em: <https://content.sciendo.com/doi/10.2478/v10102-010-0019-x>. Acesso em: 23 jun. 2024.

SOKOLOVIĆ, M.; GARAJ-VRHOVAC, V.; ŠIMPRAGA, B. T-2 Toxin: Incidence and Toxicity in Poultry. **Arhiv za higijenu rada i toksikologiju**, v. 59, n. 1, p. 43-52, 2008. Disponível em: <https://hrcak.srce.hr/21864>. Acesso em: 24 jun. 2024.

SONG, W. *et al.* T-2 toxin metabolism and its hepatotoxicity: New insights on the molecular mechanism and detoxification. **Environmental Pollution**, v. 330, p. 121784, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749123007868>. Acesso em: 23 jun. 2024.

SOUZA, M. de *et al.* *Lactobacillus* spp: reduz alterações morfológicas e estresse oxidativo induzidos pelo desoxinivalenol no intestino e fígado de frangos de corte. **Toxicon**, v. 185, p.

203-212, 2020. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010120303068>. Acesso em: 23 jun. 2024.

SPRANDO, R. L. *et al.* Characterization of the effect of deoxynivalenol on selected male reproductive endpoints. **Food and Chemical Toxicology**, v. 43, n. 4, p. 623-635, 2005.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691505000232>.

Acesso em: 23. Jun. 2024.

STOEV, S. D. Balkan endemic nephropathy: still continuing enigma, risk assessment and underestimated hazard of joint mycotoxin exposure of animals or humans. **Chemico-Biological Interactions**, v. 261, p. 63-79, 2017. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871899/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

STOEV, S. D. Complex etiology, prophylaxis and hygiene control in mycotoxic

nephropathies in farm animals and humans. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 9, n. 4, p. 578-605, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325772/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

STOEV, S. D. *et al.* Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a mouldy diet containing ochratoxin A and fumonisin B1. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 64, n. 7-8, p. 733-741, 2012. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0940299311000108>. Acesso em: 24 jun. 2024.

STOEV, S. D. Follow up long term preliminary studies on carcinogenic and toxic effects of ochratoxin A in rats and the putative protection of phenylalanine. **Toxicon**, v. 190, p. 41-49, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010120304542>.

Acesso em: 24 jun. 2024.

STOEV, S. D. Long term preliminary studies on toxic and carcinogenic effect of individual or simultaneous exposure to ochratoxin A and penicillic acid in mice. **Toxicon**, v. 184, p. 192-201, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32569847/>. Acesso e: 24 jun.

2024.

STOEV, S. D. New evidences about the carcinogenic effects of ochratoxin A and possible prevention by target feed additives. **Toxins**, v. 14, n. 6, p. 380, 2022. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9230445/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

STOEV, S. D. Studies on carcinogenic and toxic effects of ochratoxin A in chicks. **Toxins**, v. 2, n. 4, p. 649-664, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22069604/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

SZABÓ, A. *et al.* Individual and combined effects of fumonisin B1, deoxynivalenol and zearalenone on the hepatic and renal membrane lipid integrity of rats. **Toxins**, v. 10, n. 1, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793091/>. Acesso em:

18 jun. 2024.

TASSIS, P. D. *et al.* Individual and combined in vitro effects of deoxynivalenol and zearalenone on boar semen. **Toxins**, v. 12, n. 8, p. 495, 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793091/>. Acesso em: 22 jun. 2024.

THOMPSON, W. L *et al.* *In vivo* effects of T-2 mycotoxin on synthesis of proteins and DNA in rat tissues. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 105, n. 3, p. 483-491, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2237920/>. Acesso em: 30 jun. 2024.

TREBAK, F. *et al.* 2015. Impact of aflatoxin B1 on hypothalamic neuropeptides regulating feeding behavior. **NeuroToxicology**, v. 49, p. 165-173, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161813X15000959>. Acesso em: 19 jun. 2024.

TUAN, N. A. *et al.* Respostas da tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) alimentados com dietas contendo diferentes concentrações de moniliformina ou fumonisina B1. **Aquaculture**, v. 217, n. 1, p. 515-528, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0044848602002685>. Acesso em: 24 jun. 2024.

URIAH, N.; IBEH, I. N.; OLUWAFEMI, F. A study on the impact of aflatoxin on human reproduction. **African Journal of Reproductive Health / La Revue Africaine de la Santé Reproductive**, v. 5, n. 1, p. 106-110, 2001. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/3583204>. Acesso em: 18 jun. 2024.

VANDENBROUCKE, V. *et al.* The mycotoxin deoxynivalenol potentiates intestinal inflammation by *Salmonella* Typhimurium in porcine ileal loops. **PloS One**, v. 6, n. 8, p. e23871, 2011. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0023871>. Acesso em: 23 jun. 2024.

VLACHOU, M. *et al.* Ochratoxin A in slaughtered pigs and pork products. **Toxins**, v. 14, n. 2, p. 67, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/2/67>. Acesso em: 24 jun. 2024.

VÖRÖSHÁZI, J. *et al.* Pathological consequences, metabolism and toxic effects of trichothecene T-2 toxin in poultry. **Poultry Science**, v. 103, n. 3, p. 103471, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032579124000506>. Acesso em: 24 jun. 2024.

VOSS, K. *et al.* An overview of rodent toxicities: liver and kidney effects of fumonisins and *Fusarium moniliforme*. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 2, p. 259-266, 2001. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.01109s2259>. Acesso em: 20 jun. 2024.

WANG, X. *et al.* Mechanism of deoxynivalenol-induced neurotoxicity in weaned piglets is linked to lipid peroxidation, dampened neurotransmitter levels, and interference with calcium signaling. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 194, p. 110382, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651320302219>. Acesso em: 22 jun. 2024.

WANG, Y.; WANG, X.; LI, Q. Aflatoxina B 1 em fígado de aves: mecanismo tóxico. **Toxicon**, v. 233, p. 107262, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010123002489>. Acesso em: 24 jun. 2024.

- WOELFLINGSSEDER, L. *et al.* The *Fusarium* metabolite culmorin suppresses the *in vitro* glucuronidation of deoxynivalenol. **Archives of Toxicology**, v. 93, n. 6, p. 1729-1743, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02459-w>. Acesso em: 18 jun. 2024.
- WOGAN, G. N. 1992. Aflatoxins as risk factors for hepatocellular carcinoma in humans¹. **Cancer Research**, v. 52, n. 7, p. 2114s-2118s, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1311989/>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants: prepared by the forty-first meeting of the Joint FAO/WHO. Expert Committee on Food Additives (JECFA). **WHO Food Additives Series**, v. 30, n. 859 465 p. Geneva: WHO, 1996. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/37491>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- YANG, D. *et al.* Toxic effects of zearalenone on gametogenesis and embryonic development: a molecular point of review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 119, 3rd International Symposium on Phytochemicals in Medicine and Food (3-ISPMF), p. 24-30, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691518303776>. Acesso em: 21 jun. 2024.
- YANG, S. Papilloma of forestomach induced by *Fusarium* T-2 toxin in mice. **Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. Chinese Journal Of Oncology**, v. 10, n. 5, p. 339-341, 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3248499/>. Acesso em: 23 jun. 2024.
- YUAN, G. *et al.* T-2 toxin induces developmental toxicity and apoptosis in zebrafish embryos. **Journal of Environmental Sciences**, v. 26, n. 4, p. 917-925, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1001074213605100?via%3Dihub>. Acesso em: 30 jun. 2024.
- ZAIN, M. E. Impact of mycotoxins on humans and animals. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 15, n. 2, p. 129-144, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319610310000827>. Acesso em: 11 jun. 2024.
- ZHANG, J. *et al.* The neurotoxicity of trichothecenes T-2 toxin and deoxynivalenol (DON): Current status and future perspectives. **Food and Chemical Toxicology**, v. 145, p. 111676, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691520305664>. Acesso em: 22 jun. 2024.
- ZHANG, L.-Y. *et al.* Aflatoxin B1 enhances pyroptosis of hepatocytes and activation of Kupffer cells to promote liver inflammatory injury via dephosphorylation of cyclooxygenase-2: an *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* study. **Archives of Toxicology**, v. 93, n. 11, p. 3305-3320, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02572-w>. Acesso em: 18 jun. 2024.
- ZHANG, R.-Q. *et al.* Zearalenone exposure elevated the expression of tumorigenesis genes in mouse ovarian granulosa cells. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 356, p. 191-203, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X18303806>. Acesso em: 22 jun. 2024.
- ZINEDINE, A. *et al.* Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin. **Food and Chemical**

Toxicology, v. 45, n. 1, p. 1-18, 2007. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691506002432>. Acesso em: 22 jun.
2024.