

Informativo
Técnico

Micotoxinas em suínos,

Zearalenona

Um informativo
realizado para
conscientização
sobre a micotoxina
ZEA.

Dr. Bata

vetanco



@VETANCOBRASIL

A alimentação animal é uma parte essencial da cadeia alimentar e desempenha um papel fundamental na segurança e qualidade dos produtos de origem animal na cadeia de abastecimento.

No entanto, a contaminação natural de matérias-primas alimentares com patógenos fúngicos, antes e depois da colheita, é um **problema contínuo e crescente em todo o mundo, pois muitas dessas espécies de fungos produzem micotoxinas que interferem na saúde animal** (Siri-Anusornsak *et al.*, 2022).

A Zearalenona (ZEA) é uma micotoxina produzida principalmente por fungos pertencentes ao gênero *Fusarium*, incluindo *F. culmorum*, *F. graminearum* e *F. crookwellense*, em cereais e rações (Seeling *et al.*, 2006; Mallmann & Simões, 2022).

A **ZEA é classificada como um metabólito fúngico estrogênico não esteróide**, quimicamente descrito como uma lactona do ácido resorcílico (Mallmann & Simões, 2022).

Prevalência

Os níveis de contaminação de ZEA variam distintamente por região, país e clima.

Essa micotoxina é comumente encontrada contaminando cereais em regiões com temperaturas baixas e alta umidade (Caballero *et al.*, 2015).

Muitas pesquisas revelaram uma interação potencial entre as concentrações de ZEA em grãos e rações balanceadas e as chuvas que ocorreram em um determinado ano (Bryden, 2012; Audenaert *et al.* 2014).

Como exemplo, em 2014, na Sérvia, devido às severas condições climáticas úmidas, foi encontrada uma prevalência de 100% de ZEA nas amostras de milho (Kos *et al.*, 2020; Kos *et al.*, 2021).



O milho é o cereal mais contaminado, embora a ZEA também tenha sido encontrada em soja, arroz, centeio, sorgo, aveia, cevada e produtos de trigo (Zinedine *et al.*, 2007).

Gruber-Dorninger *et al.* (2019) analisaram 74.821 amostras coletadas em 100 países e, dentre as micotoxinas testadas, ZEA é uma das três principais com a maior

taxa de contaminação em todas as regiões do mundo, exceto no sul da Ásia.

Com 45% de prevalência e concentração média de 55 µg/kg entre as amostras positivas. A positividade e a concentração da micotoxina encontrada neste levantamento são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Ocorrência global de micotoxinas de diferentes commodities.

Amostra	N	Amostras positivas		Mediana de positivos (µg/kg)	Máximo (µg/kg)
		N	%		
Ração pronta	19.171	10.696	56	41	9.432
Milho	15.860	7.002	44	77	16.495
Milho DDGS	368	275	75	102	2.896
Silagem de Milho	3.735	1.508	40	84	6.239
Grão de soja	1.024	364	36	43	4.336
Farelo de soja	1.767	1.072	61	47	3.720
Trigo	4.925	1.624	33	34	23.278
Cevada	3.129	637	20	25	8.952
Arroz	220	74	34	60	1.530

Adaptado de Gruber-Dorninger *et al.* (2019).

o levantamento de micotoxinas na América do Sul, **ZEA é a segunda micotoxina mais prevalente após a fumonisina**, e a taxa positiva e o valor médio foi de 46,9% e 51 µg/kg para ingredientes de ração e ração animal de 2008 a 2017, respectivamente. Além disso, a América do Sul produziu a

terceira maior taxa de contaminação de ZEA em comparação com outras regiões do mundo, e 13,1% das amostras positivas não cumpriram o menor valor de orientação da União Europeia (100 µg/kg) (Gruber-Dorninger *et al.*, 2019).

Na análise de amostras de milho do Brasil foi constatado 78,6% de positividade para ZEA na faixa de concentração de 15,4 a 72,1 µg/kg em 2016.

Outro levantamento de micotoxinas de 2022 indicou resultado de ZEA com taxa de prevalência em 69% (Vetanco, 2023), das amostras e uma concentração média de 157 µg/kg, considerada desta forma em alto nível de risco.

Toxicidade na Produção Animal

A ZEA é uma micotoxina com **efeitos fortemente estrogênicos, hepatotóxicos, bem como imunotóxicos** (Azam *et al.*, 2019; Zinedine *et al.*, 2007).

As sensibilidades das toxicidades de ZEA em animais de produção dependem da taxa de distribuição destes metabólitos no animal e das situações do sistema reprodutivo (por exemplo, macho ou fêmea; período de desenvolvimento ou gestacional) (Fink-Gremmels *et al.*, 2007).

O metabolismo da ZEA ocorre no fígado e é transformada em dois metabólitos primários: α -zearalenol (α -ZEA) e β -zearalenol (β -ZEA) (Olsen *et al.*, 1987; Malekinejad *et al.*, 2006), que são estruturalmente semelhantes ao estrogênio endógeno, portanto, ligam-se aos receptores de estradiol na ausência ou na baixa presença de estrogênio, resultando em alterações

morfológicas e biológicas nos órgãos reprodutivos (Fink-Gremmels *et al.*, 2007).

Além disso, ZEA causa alterações reprodutivas devido ao maior potencial estrogênico do que outros compostos estrogênicos não esteroidais naturais (Zinedine *et al.*, 2007).

O α -ZEA tem maior afinidade por receptores de estrogênio e, portanto, é mais tóxico que a ZEA, enquanto a β -ZEA tem menor afinidade por esses receptores, tornando-o praticamente nulo (Ropejko & Twaruzek, 2021). A principal razão para este fenômeno é que o principal metabólito é α -ZEA em suínos, enquanto em ruminantes e aves é β -ZEA (Buranatragool *et al.*, 2015).

Os suínos são a espécie de animais de produção mais sensíveis aos efeitos da ZEA, enquanto que os ruminantes ocupam a segunda posição dentre as espécies mais sensíveis e, no final desta lista se encontram as aves, caracterizadas como a espécie mais resistente (Ji *et al.*, 2019).

O fígado é o principal órgão de distribuição de ZEA, pois induz alterações histopatológicas e causa um aumento nas transaminases séricas e nos níveis de bilirrubina (Zinedine *et al.*, 2007).

No geral, não afeta negativamente o desempenho zootécnico em animais de produção, a menos que esteja presente em níveis extremamente altos em cereais e rações (Winkler *et al.*, 2014).

E, embora seja fortemente estrogênico, a quantidade de ZEA que se transfere para os produtos animais finais (carne, ovos e leite) é mínima em sistemas agrícolas típicos (Liu & Applegate, 2020), portanto, humanos tem baixa probabilidade de contaminação indireta por meio do sistema da cadeia alimentar.

Toxicidade nos suínos

Como citado anteriormente, os suínos são considerados como espécie mais suscetível à ZEA, sendo as fêmeas neonatas mais sensível, comparadas com fêmeas maduras e machos (Hennig-Pauka *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2019).

Os efeitos estrogênicos preliminares desta micotoxina induzem distúrbios de fertilidade (infertilidade ou fertilidade reduzida) (Tassis *et al.*, 2022), inibindo a secreção de hormônios esteróides, interferindo na resposta estrogênica na fase pré-ovulatória e na maturação folicular (Zhang *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2021). Na tabela 2 são apresentados os níveis máximos de micotoxinas em suínos de acordo com a fase de produção.

Tabela 2. Limites de Zearalenona em suínos de acordo com a fase de produção.

Fase de produção	Níveis máximos ($\mu\text{g/kg}$)
Creche	5
Crescimento	5
Engorda	0
Matrizes	0

Fonte:
<https://www.pegasusscience.com/site/br/micotoxinas/limites-maximos-recomendaveis>



Em porcas são observadas estro permanente, vermelhidão e inchaço da vulva (Foto 1), pseudogravidez, diminuição da libido, infertilidade, natimortos, diminuição do número de leitões, aumento do útero e das glândulas mamárias e formação de cistos nos ovários (Binder *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2011).

Em machos, induz a feminização e atrofia testicular, além de redução da espermatogênese, libido e dos níveis de testosterona (Binder *et al.*, 2017).



Foto 1. Vulvovaginite em leitoa de dois dias de vida. (Hennig-Pauka *et al.*, 2018)

A alimentação de fêmeas suínas com 1,3 mg/kg de ZEA na ração reduz os níveis de plaquetas, hemoglobina, globulina, triglicerídeos e lipoproteínas de alta densidade no soro; aumenta as atividades enzimáticas; e leva à degeneração do fígado e rins (Jiang *et al.*, 2010).

Além disso, a ZEA tem ação tóxica no fígado e baço, induzindo estresse oxidativo e inflamação (Dänicke *et al.*, 2007; Denli *et al.*, 2015). Pesquisas de

meta-análise descrevem que rações contendo uma média de 3,8 mg/kg de ZEA interferem no desempenho zootécnico, em 15,8% no consumo de ração e 28,8% em reduções no ganho de peso (Hee *et al.*, 2013).

Por fim, considerando os efeitos em futuras gerações, os leitões podem ser expostos aos efeitos da ZEA durante a gestação ou pela ingestão do leite contaminado (Dänicke *et al.*, 2007).



Diagnóstico

Normalmente, o histórico de introdução de uma partida nova de alimento, às vezes com características macroscópicas alteradas, está associado ao quadro de intoxicação (Dilkin, 2002).

O diagnóstico presuntivo é baseado principalmente na observação de sinais clínicos e na análise dos cereais e rações.

No entanto, a ZEA, **assim como muitas outras micotoxinas, pode apresentar efeitos antes que os sinais clínicos se tornem evidentes** (Jakimiuk *et al.*, 2015).

O diagnóstico definitivo é realizado através da detecção da micotoxina no alimento dos animais intoxicados.

As técnicas laboratoriais mais utilizadas são análises por kits de ELISA, Cromatografia em Camada Delgada (TLC) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) (Dilkin *et al.*, 2001).

A análise de amostras de cereais e ração é acompanhada por certos desafios, pois as amostras representativas de rações precisam ser coletadas, levando em consideração a distribuição não homogênea de certas micotoxinas dentro de um lote (Miraglia *et al.*, 2005).

Além disso, o momento da amostragem, pois os lotes de rações podem ter trocado entre o momento da coleta de amostra e o início dos efeitos induzidos pela micotoxina.

Métodos de controle

O melhor método para prevenir a contaminação de alimentos com micotoxinas é prevenir o crescimento de fungos, porém, a contaminação de grãos é um problema real e que pode ocorrer em diversos momentos como na lavoura durante o cultivo dos grãos, durante o período pré-colheita ou por condições inadequadas de armazenagem.

Na prática, podem ser utilizadas diferentes estratégias para minimizar os efeitos da ZEA na produção de suínos. Assim como há uma grande variedade de micotoxinas, existe uma enorme variedade de métodos de controle.

Esses variam desde boas práticas agrícolas de armazenamento, à produtos enzimáticos com um elevado valor tecnológico.

Os inibidores fúngicos impedem o crescimento vegetativo de fungos e, consequentemente, a formação de micotoxinas durante o armazenamento de grãos, enquanto que os adsorventes agem na remoção de micotoxinas no trato digestivo dos animais, dependendo basicamente da polaridade (carga iônica das moléculas) de cada micotoxina, sendo que neste caso específico, a ZEA possui uma polaridade muito baixa, desta forma, não sendo caracterizada como a melhor ferramenta de controle frente a este desafio.

Nos últimos anos, o uso de enzimas para a inativação de micotoxinas (Figura 2) tornou-se uma ferramenta segura e efetiva, com ação sobre uma ampla gama de micotoxinas que na sua maioria não são adequadamente controladas por métodos tradicionais.

Os inativadores enzimáticos têm uma atividade biológica que lhes permite alterar a estrutura química das micotoxinas, transformando-as em metabólitos atóxicos e, agindo de forma específica, cada enzima em cada micotoxina, desta forma sem danos colaterais ao animal e/ou a dieta. Um

estudo realizado por Tso *et al.* (2019) comparou a eficácia dos diferentes produtos comerciais (adsorventes e inativadores enzimáticos) na eliminação de ZEA, utilizando um modelo *in vitro* dinâmico, simulando as condições digestivas dos suínos.

No ensaio, pode-se observar que os adsorventes não tiveram uma boa eficácia sobre a ZEA, uma vez que somente foram capazes de eliminar menos de 40% do desafio inicial. Por outro lado, os **produtos enzimáticos apresentaram maior eficiência de eliminação, mas com diferenças muito perceptíveis segundo o pH de ação das enzimas (Figura 2).**

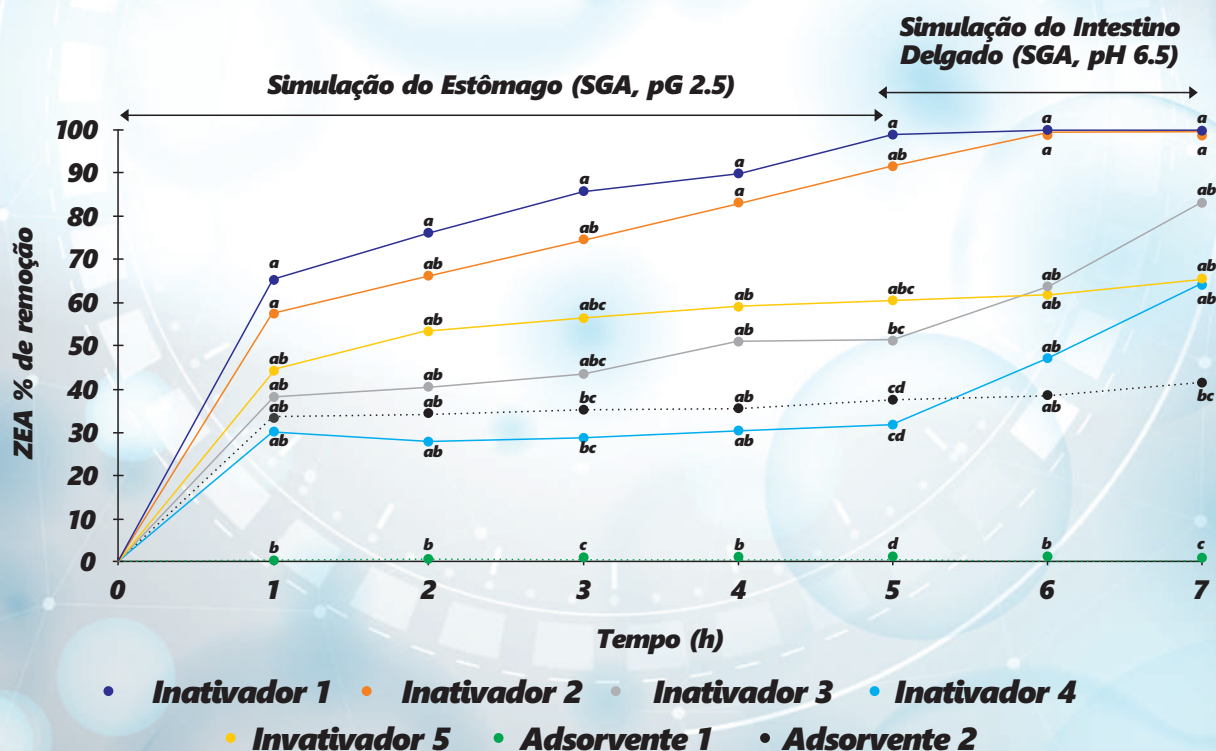


Figura 2. Remoção de Zearalenona (0,5 mg/kg) com produtos enzimáticos (Inativador 1 a 5 – linhas sólidas) e adsorventes (Adsorbent 1 e 2 – linhas pontilhadas) em modelo *in vitro* simulando condições digestivas de suínos (0 a 5 horas, simulação estomacal; 6 a 7 horas, simulação intestinal). SGA: suco gástrico artificial; SIA: suco intestinal artificial; ZEN: Zearalenona. Adaptado de Tso K-H, et al. (2019).

É fundamental escolher a ferramenta mais adequada, haja visto o desafio de micotoxinas encontrado em cada situação, principalmente para micotoxinas de baixa polaridade como a ZEA,

sendo desta forma os inativadores enzimáticos uma opção viável pois apresentam maior capacidade de eliminação desta micotoxina.

É importante também entender as características das enzimas (pH de ação), priorizando as que tenham ação em caráter ácido, pois a inativação já iniciará a nível de estômago.

Escaneie o QR code com a câmera do seu celular para conhecer mais sobre nosso inativador de micotoxinas, Detoxa Plus:



Referências

- Audenaert, K.; Vanheule, A.; Höfte, M.; Haesaert, G. Deoxynivalenol: a major player in the multifaceted response of fusarium to its environment. *Toxins*, 6, p.1-19, 2014.
- Azam, M.S.; Yu, D.; Liu, N.; Wu, A. Degrading Ochratoxin A and Zearalenone mycotoxins using a multifunctional recombinant enzyme. *Toxins*, 11, 2019.
- Binder, S.B.; Schwartz-Zimmermann, H.E.; Varga, E.; Bichl, G.; et al. Metabolism of Zearalenone and its major modified forms in pigs. *Toxins*, 9, 56, 2017.
- Bretas, A. A. Inclusão de micotoxina adsorventes para leitões. *CES Medicina Veterinária y Zootecnia*, v. 13, n. 1, p.80-95, 2018.
- Bryden, W.L. Mycotoxin contamination of the feed supply chain: Implications for animal productivity and feed security. *Anim Feed Sci Tech*, 173, p.134-158, 2012.
- Bünzen, S.; Haese, D. Controle de micotoxinas na alimentação de aves e suínos. *Revista Eletrônica Nutritime*, 3, p.299-304, 2006.
- Buranatragool, K.; Poapolathep, S.; Isariyodom, S.; Imsilp, K.; et al. Dispositions and tissue residue of zearalenone and its metabolites alpha-zearalenol and beta-zearalenol in broilers. *Toxicol Rep*, 2, p.351-356, 2015.
- Caballero, B.; Finglas, P.; Toldra, F. *Encyclopedia of Food and Health*; Elsevier Science: 2015.
- Danicke, S.; Brüssow, K.P.; Goyarts, T.; Valenta, H.; et al. On the transfer of the Fusarium toxins deoxynivalenol (DON) and zearalenone (ZON) from the sow to the full-term piglet during the last third of gestation. *Food Chem Toxicol*, 45, p.1565-1574, 2007.
- Denli, M.; Blandon, J.C.; Guynot, M.E.; Salado, S.; Perez, J.F. Efficacy of activated diatomaceous clay in reducing the toxicity of zearalenone in rats and piglets. *J Anim Sci*, 93, p.637-645, 2015.
- Dilkin, P. Micotoxicose suína: aspectos preventivos, clínicos e patológicos. *Biológico São Paulo*, 64: 187-191, 2002.
- Dilkin, P.; Mallmann, C.A.; Almeida, C.C.A.; Corrêa, B. Robotic automated clean-up for detection of fumonisins B1 and B2 in corn and corn-based feed by high-performance liquid chromatography. *J Chromat A Amsterdam*, 925, p.151-157, 2001.
- DSM. *DSM World Mycotoxin Survey*; 2022.
- Fink-Gremmels, J.; Malekinejad, H. Clinical effects and biochemical mechanisms associated with exposure to the mycoestrogen zearalenone. *Anim Feed Sci Tech*, 137, p.326-341, 2007.
- Gruber-Dorninger, C.; Jenkins, T.; Schatzmayr, G. Global mycotoxin occurrence in feed: a ten-year survey. *Toxins*, 11, 2019.
- Hee Mok, C.; Youp Shin, S.; Gyun Kim, B. Aflatoxin, deoxynivalenol, and zearalenone in swine diets: Predictions on growth performance. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 26, p.243-254, 2013.
- Hennig-Pauka, I.; Franz-Josef K.; Schaumberger, S.; Woehltl, B.; et al. Current challenges in the diagnosis of zearalenone toxicosis as illustrated by a field case of hyperestrogenism in suckling piglets. *Porcine Health Management*, 4, 18, 2018.
- Ji, F.; He, D.; Olaniran, A.O.; Mokoena, M.P.; Xu, J.; Shi, J. Occurrence, toxicity, production and detection of Fusarium mycotoxin: a review. *Food Production, Processing and Nutrition*, 1, 6, 2019.
- Jiang, S.Z.; Yang, Z.B.; Yang, W.R.; Gao, J.; et al. Effects of purified zearalenone on growth performance, organ size, serum metabolites, and oxidative stress in postweaning gilts. *J Anim Sci*, 89, p.3008-3015, 2011.
- Jakimiuk, E.; Radwińska, J.; Pomianowski, A.; Woźny, M.; et al. Evaluation of selected serum biochemical and haematological parameters in gilts exposed per os to 100 ppb of zearalenone. *Pol J Vet Sci*, 18, p.865-872, 2015.
- Kos, J.; Janic Hajnal, E.; Malachova, A.; Steiner, D.; et al. Mycotoxins in maize harvested in Republic of Serbia in the period 2012-2015. Part 1: Regulated mycotoxins and its derivatives. *Food Chem*, 312, 2020.
- Liu, J.; Applegate, T. Zearalenone (ZEN) in Livestock and Poultry: Dose, Toxicokinetics, Toxicity and Estrogenicity. *Toxins*, 12, 2020.
- Liu, C.; Chang, J.; Wang, P.; Yin, Q.; et al. Zearalenone biodegradation by the combination of probiotics with cell-free extracts of *aspergillus oryzae* and its mycotoxin-alleviating effect on pig production performance. *Toxins*, 11, 2019.
- Miraglia, M.; De Santis, B.; Minardi, V.; Debegnach, F.; Brera, C. The role of sampling in mycotoxin contamination: an holistic view. *Food Addit Contam*, 22, p. 31-36, 2005.
- Seeling, K.; Boguhn, J.; Strobel, E.; Danicke, S.; et al. On the effects of Fusarium toxin contaminated wheat and wheat chaff on nutrient utilisation and turnover of deoxynivalenol and zearalenone in vitro (Rusitec). *Toxicol In Vitro*, 20, p.703-711, 2006.
- Silva, L.A.; de Mello, M.R.B.; Oliveira Pião, D.; et al. Effects of experimental exposure to zearalenone on reproductive system morphometry, plasma oestrogen levels, and oocyte quality of beef heifer. *Reprod Domest Anim*, 56, p.775-782, 2021.
- Siri-Anusomsak, W.; Kolawole, O.; Mahakarnchanakul, W.; Greer, B.; et al. The occurrence and co-occurrence of regulated, emerging, and masked mycotoxins in rice bran and maize from Southeast Asia. *Toxins*, 14, 2022.
- Tassis, P.D.; Reisinger, N.; Nagl, V.; Tzika, E.; et al. Comparative effects of deoxynivalenol, zearalenone and its modified forms de-epoxy-deoxynivalenol and hydrolyzed zearalenone on boar semen in vitro. *Toxins*, 14, 2022.
- Vetanco. eBook Micotoxinas - Prevalence in Latin America 2022 Survey Esp. M.V. Bruno Vecchi, M.M.V.E.M.T.; 2023.
- Winkler, J.; Kersten, S.; Meyer, U.; Engelhardt, U.; Danicke, S. Residues of zearalenone (ZEN), deoxynivalenol (DON) and their metabolites in plasma of dairy cows fed Fusarium contaminated maize and their relationships to performance parameters. *Food Chem Toxicol*, 65: 196-204, 2014.
- Zhang, G.L.; Feng, Y.L.; Song, J.L.; Zhou, X.S. Zearalenone: A Mycotoxin With Different Toxic Effect in Domestic and Laboratory Animals' Granulosa Cells. *Front Genet* 2018, 9, 667, doi:10.3389/fgene.2018.00667.
- Zinedine, A.; Soriano, J.M.; Molto, J.C.; Manes, J. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an estrogenic mycotoxin. *Food Chem Toxicol*, 45, p.1-18, 2007.



Dr. Bata Ltd
Biotechnology in feeding