

EXPOSIÇÃO A AFLATOXINAS: FATOR DE RISCO PARA CÂNCER DE FÍGADO

DANIELI DE CRISTO^{1,3}
JANAINA ROCHA NIEHUES^{1,3}
CAMILA THAIS ADAM^{1,3}
ANA CARLA NAZÁRIO^{1,3}
PATRÍCIA HAAS^{2,3}

RESUMO

As aflatoxinas são substâncias tóxicas encontradas em alguns alimentos como o milho e amendoim e produzidas principalmente pelo fungo *Aspergillus flavus*. Essas substâncias caracterizam um problema de saúde pública em quase todo mundo, principalmente a Aflatoxina B1 (AFB1), classificada como cancerígena pela Organização Mundial da Saúde. Trata-se de uma revisão de literatura através de artigos encontrados no PubMed, SciELO, LILACS, Scopus e no Portal de periódicos da Capes. As palavras-chave utilizadas na busca foram "Cancer liver" and "aflatoxins" and "micotoxins" and "exposition" and "food". A ingestão e/ou exposição em longo prazo a essas substâncias geralmente dá origem a um carcinoma hepatocelular (CHC). O CHC tem alta incidência mundial, sendo que é maior em áreas onde a aflatoxina é endêmica, como por exemplo, na África. Importante salientar que o número de portadores de câncer de fígado cresceu muito nos últimos anos. Esse trabalho tem por objetivo avaliar a associação entre câncer de fígado e a ingestão e/ou exposição à aflatoxinas, observando a intoxicação decorrente da ingestão desta micotoxina, prevenindo ou evitando assim o surgimento de neoplasias malignas do fígado e outros órgãos.

PALAVRAS-CHAVE: Aflatoxinas. Alimentos. Câncer de Fígado. Micotoxinas.

ABSTRACT

AFLATOXINS EXPOSURE: A RISK FACTOR FOR LIVER CANCER

Aflatoxins are toxic substances found in some foods such as corn and peanuts and produced mainly by fungal *Aspergillus flavus*, these substances featuring a public health problem for almost everyone, especially Aflatoxin B1 (AFB1), classified as a carcinogen by the World Health. This is a review of the literature through articles found in PubMed, SciELO, LILACS, Scopus and Portal of periodic Capes. The keywords used in the search were "Cancer liver" and "Aflatoxins" and "micotoxins" and "exposition" and "food". The intake and /or long-term exposure to these substances usually gives rise to hepatocellular carcinoma (HCC). The HCC has a high incidence worldwide, and is higher in areas where aflatoxin is endemic, such as Africa. Important to note that the number of patients with liver cancer has grown in recent years. This work aims to evaluate the association between liver cancer and the intake and/or exposure to aflatoxin, observing the poisoning due to ingestion of these micotoxin, thus preventing or avoiding the emergence of malignancies of the liver and other organs.

KEYWORDS: Aflatoxins. Food. Liver cancer. Mycotoxins.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias malignas mais comuns em todo o mundo. A incidência desta neoplasia varia nas diferentes regiões geográficas, sendo mais elevada no Extremo Oriente e na África Subsaariana, onde em média são

¹ Acadêmicas da Universidade Federal de Santa Catarina – Campus Araranguá. Emails: danielidecristo@yahoo.com.br, jananiehues@gmail.com, camila.adam@hotmail.com, anacarlanaazario@yahoo.com.br.

² Professora da Universidade Federal de Santa Catarina – Campus Araranguá; Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina; Mestre e Doutora em Ciências dos Alimentos pela Universidade Federal de Santa Catarina. Email: patricia.haas@ufsc.br

³ Pesquisadores do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Saúde – NUPEDS.

diagnosticados 100 casos de hepatocarcinoma a cada 100.000 habitantes/ano. As regiões de baixa incidência se concentram no norte da Europa, Austrália e nos Estados Unidos onde os casos são 3 a cada 100.000/ano. A idade de manifestação mais freqüente é entre 50 a 70 anos de idade. Porém, na África esse número é entre 30 a 40 anos de idade¹.

Entre os fatores de risco do hepatocarcinoma estão a infecção crônica por vírus das hepatites B e C, além de ingestão de toxinas, álcool e aflatoxina. No caso do álcool, quando a ingestão é excessiva e contínua por longos períodos de tempo a chance de desenvolver cirrose hepática ou outras doenças é aumentada. Portadores de cirrose hepática apresentam 20% chance de desenvolver o tumor em apenas cinco anos². Outro fator de risco para o CHC é a obesidade e/ou sobrepeso que pode acarretar na doença hepática gordurosa não alcoólica³. A ingestão de aflatoxinas fúngicas também são fatores de risco significativos⁴.

As populações de países em desenvolvimento estão frequentemente expostas à aflatoxina, o que causa um grande impacto à saúde pública. A ingestão ou excesso de exposição à aflatoxina causa diferentes consequências, nas mais variadas populações, podendo levar a morte ou ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Sendo assim, a magnitude da doença varia conforme a idade, sexo e estado de saúde do indivíduo. As aflatoxinas aumentam o risco de pacientes desenvolver câncer de fígado⁵.

A principal aflatoxina é a B1, que é produzida pelo fungo *Aspergillus flavus* que contamina grãos e cereais. A contaminação pode ocorrer desde o momento do plantio até a colheita e/ou transporte dos grãos. As aflatoxinas se ligam covalentemente ao DNA podendo causar mutações nos genes supressores tumorais (por exemplo, no gene p53) ou em oncogenes, originando assim um hepatocarcinoma^{6,4}.

Este trabalho teve por objetivo analisar e esclarecer a associação entre câncer de fígado e a exposição e/ou ingestão de substâncias tóxicas como aflatoxinas. Foi realizada a busca de artigos em bases de dados a respeito do assunto.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão sistemática da literatura avançada, no qual foi efetuada consulta de artigos científicos escolhidos por meio de buscas em bases de dados como PubMed, SciELO, LILACS, Scopus e no portal de Periódicos da Capes. A busca nos bancos de dados foi desempenhada determinando-se e empregando-se os seguintes descritores: “*Cancer liver*” and “*aflatoxins*” and “*micotoxins*” and “*exposition*” and “*food*”.

Neste processo, foram incluídos artigos científicos que abrangessem nossa temática de pesquisa. Foram excluídos deste processo, os trabalhos com mais de trinta anos de publicação, dando-se preferência às publicações recentes.

Em seguida, buscou-se estudar e compreender os tipos de câncer de fígado, as causas e fatores para desenvolvimento do mesmo, e qual a relação deste câncer com a exposição e ingestão de alimentos contaminados com aflatoxinas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aspectos patológicos do câncer de fígado

O câncer de fígado pode ser dividido em dois tipos principais: o câncer primário e o câncer secundário. O primeiro tem sua origem no próprio fígado, já o câncer secundário ou metastático que tem sua origem em outros órgãos e acaba atingindo-o. O fígado é composto por vários tipos diferentes de células, por isso vários tipos de neoplasias malignas e benignas podem se formar neste órgão. Estes tumores têm diferentes causas, são tratados diferentemente e tem um prognóstico também diferente⁷.

Dentre os cânceres primários, o mais frequente é o hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular, ou seja, uma neoplasia epitelial derivada dos hepatócitos agressiva e que se manifesta em mais de 80% dos casos. Os hepatócitos quando agredidos, podem danificar e

alterar o DNA, podendo desencadear um processo de carcinogênese. O colangiocarcinoma é originado dos dutos biliares do fígado, o angiossarcoma é originado nos vasos sanguíneos do fígado e o hepatoblastoma, tumor maligno que atinge recém-nascidos e crianças nos primeiros anos de vida, são outros exemplos de câncer primário⁴. Segundo dados o número de mortes no Brasil, chega a aproximadamente 7.000. Desses casos, aproximadamente 4.000 são homens e 3.000 mulheres, de acordo com estimativas do mesmo ano⁸.

Epidemiologia e fatores de risco

O câncer de fígado é o sexto câncer mais prevalente e mais diagnosticado mundialmente, e a terceira maior causa de morte relacionada a câncer. A estimativa mundial para novos casos em 2002 era de 600.000, desses 82% são de países em desenvolvimento. À China corresponde cerca de 55% das mortes por câncer de fígado de todo o mundo^{9,10,11}.

Evidências indicam que o carcinoma hepatocelular (CHC) é multifatorial em sua origem. A característica mais marcante segundo os autores em relação à epidemiologia é a variação geográfica da incidência dessa neoplasia. Alta incidência no Extremo Oriente e África Tropical, onde a incidência anual fica em torno de 500 casos cada 100.000 habitantes¹². O carcinoma hepatocelular é mais comum em homens do que em mulheres, ocorrem em maior proporção em países em desenvolvimento. Em alguns casos, a dificuldade de acesso ao tratamento acaba interferindo na mortalidade destes pacientes^{13,14}.

Um dos maiores fatores de risco para desenvolver câncer de fígado é o vírus da Hepatite B, seguido da exposição e ingestão de aflatoxinas. Quando estes fatores são somados, o risco de desenvolver CHC aumenta consideravelmente. Tabagismo e alcoolismo também têm sido associados como fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Outro fator de risco, o diabetes também está intimamente relacionada com o desenvolvimento desta neoplasia, enquanto o sobrepeso e obesidade provavelmente contribuem para isso também. Outros tipos de câncer de fígado podem estar associados à infestação de vermes e exposição ocupacional ao cloreto de vinilo. O uso combinado de estrogênio + progesterona que são encontrados em anticoncepcionais orais parece aumentar os riscos de desenvolver câncer de fígado, porém ressalta-se a importância de que novos estudos sejam realizados nessa área^{9,15,8}.

Toxinas e grãos

A aflatoxina B1 é um componente tóxico classificado como micotoxina e é sintetizada durante o metabolismo de alguns fungos como o *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus* entre outros. Esses fungos crescem em oleaginosas e cereais naturais e/ou processados sob condições ambientais favoráveis. A contaminação dos alimentos por essa micotoxina pode ocorrer em vários estágios e de várias formas, quando as culturas ainda estão no campo, pré-colheita, durante a colheita ou armazenamento e transporte¹⁶. Ressalta-se que as espécies do fungo *Aspergillus* causam metade dos casos de infecção por fungos invasivos existentes¹⁷.

As aflatoxinas representam um grave problema de saúde. A aflatoxina B1 (AFB1) é considerada a mais tóxica desta grupo, sendo que a infecção por esta pode ocasionar hemorragias, danos ao fígado, icterícia, edema, alterações na digestão, no metabolismo, e possivelmente a morte. Desta forma, medidas implantadas para reduzir o consumo de aflatoxinas poderiam melhorar o estado de saúde da população e atuar profilaticamente contra o câncer de fígado¹⁸. Estudos demonstraram que as aflatoxinas apresentam propriedades cancerígenas em diversos animais¹².

A umidade e temperatura do solo interferem diretamente na pré-colheita de grãos e podem também favorecer a contaminação e a infecção de aflatoxina causada pelo fungo *Aspergillus flavus*. Foram feitas observações sobre os efeitos da época de semeadura e os cuidados com o fator hidráulico na produção de Vagem. Foi utilizado um amendoim-modelo

para o estudo do rendimento de amendoim diante do estresse hidráulico, portanto o obteve como via para ter uma previsão do risco de contaminação por aflatoxinas em ambientes similares. O resultado obtido mostrou que mesmo quando os períodos de estresse foram breves houve a infecção e a contaminação no campo de Níger, portanto o amendoim pode ter o nível de infecção e contaminação previstas pela fração de solo extraído. Com essas relações, o prognóstico do risco de aflatoxina pode ser relacionado¹⁹.

Quando ingeridas, as aflatoxinas são absorvidas no trato gastrointestinal e são biotransformadas no fígado por enzimas microssomais do sistema de funções oxidases mistas. A biotransformação da aflatoxina B1 tem sido estudada mais amplamente por ser a mais tóxica. A carcinogênese hepática da aflatoxina B1 foi comprovada em vários animais como peixes, aves e roedores. Esses animais desenvolveram carcinoma hepatocelular mesmo ingerindo quantidades pequenas de aflatoxina B1, podendo assim considerá-la como um dos mais potentes hepatocarcinógenos naturais. O fígado é o principal órgão atingido, mas o desenvolvimento de tumores foi observado também no pâncreas e intestino. Em 1987 com base nos estudos disponíveis da época a “*International Agency for Researchon Cancer*” (IARC) concluiu e declarou a aflatoxina B1 como fator etiológico do câncer hepático em populações humanas²⁰. A ingestão de aflatoxinas e a expressão de enzimas que estão envolvidas na ativação dessas tem um papel importante quando se trata de hepatocarcinogênese¹².

A ingestão de aflatoxinas pode ocasionar mutações nos proto-oncogenes e genes supressores tumorais, facilitando assim o surgimento de uma neoplasia. Como a completa eliminação das aflatoxinas é muito difícil em áreas de alta exposição como Taiwan, recomenda-se como profilaxia, evitar os fatores de riscos conhecidos tabagismo, alcoolismo e prevenção contra o vírus da hepatite¹².

Para esclarecer a alta prevalência de mutações em carcinoma hepatocelular, foram realizadas invetigações epidemiológicas moleculares na China. Observou-se que quando na presença de outros fatores de riscos a aflatoxina mesmo em níveis baixos de exposição triplicou o risco de desenvolvimento de câncer. O risco atribuído a essa micotoxina pode ser estimado através de medições urinárias dos metabólitos de aflatoxinas²¹. A associação positiva entre exposição à aflatoxinas e riscos de desenvolver carcinoma hepatocelular primário, comprova-se através de exames de urina, onde pode-se encontrar metabólitos de aflatoxinas²².

A exposição humana e/ou ingestão de micotoxinas é uma questão de saúde pública de amplitude global. Existem programas de monitoramento dos níveis de contaminação de alimentos por micotoxinas que são essenciais para estabelecer prioridades em ações de vigilância sanitária e para segurança dos consumidores. Dentre as micotoxinas, a mais conhecida e a única cujos níveis máximos podem ser encontrados em alimentos previstos na legislação são as aflatoxinas. O Ministério da Saúde estabelece o limite de 30 g/kg para AFB1+AFG1 em alimentos de consumo humano, e o Ministério da Agricultura e do Abastecimento estabelece o limite de 20 g/kg de aflatoxinas totais para matérias-primas de alimentos e rações. Este limite é recomendado pela Organização Mundial da Saúde²³.

No Brasil, apesar da legislação e fiscalização da vigilância sanitária a ocorrência de aflatoxinas tem sido observada frequentemente, em altos níveis no estado de São Paulo, por exemplo, em culturas de alimentos utilizados para consumo humano e animal como o milho, amendoim e derivados. O principal cuidado e conseqüentemente receio que se tem é em relação aos derivados de amendoim como paçocas, pé-de-moleque e outros doces, considerando que os principais consumidores desses doces são crianças, por esse motivo as aflatoxinas, principalmente a B1 assumem destacada relevância em saúde pública²⁰.

Em um estudo, foram realizadas análises e dosagens referentes à presença de aflatoxinas em alimentos, 104 amostras de amendoim em grão foram analisadas. Desses 68 eram amendoim cru e 36 amostras de amendoim torrado recoberto por películas doces ou salgadas. Essas amostras foram coletadas em diversos locais supermercados, feiras, etc. Os resultados mostraram de 34.6% das amostras estavam com níveis de aflatoxina

superiores ao permitido pela legislação brasileira²⁴.

Uma avaliação da safra nacional de cereais, leguminosas e oleaginosas foi realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Figura 1), onde a estimativa de produção para o ano de 2012 gira em torno de 158,6 milhões de toneladas, inferior em 0,9% à obtida em 2011 (160,1 milhões de toneladas) e 0,7% maior que a estimativa de fevereiro. As principais culturas no Brasil são o arroz, o milho, e a soja, juntas representam 90,9% do total da produção de cereais, leguminosas e oleaginosas e respondem por 83,6% da área a ser colhida²⁵.

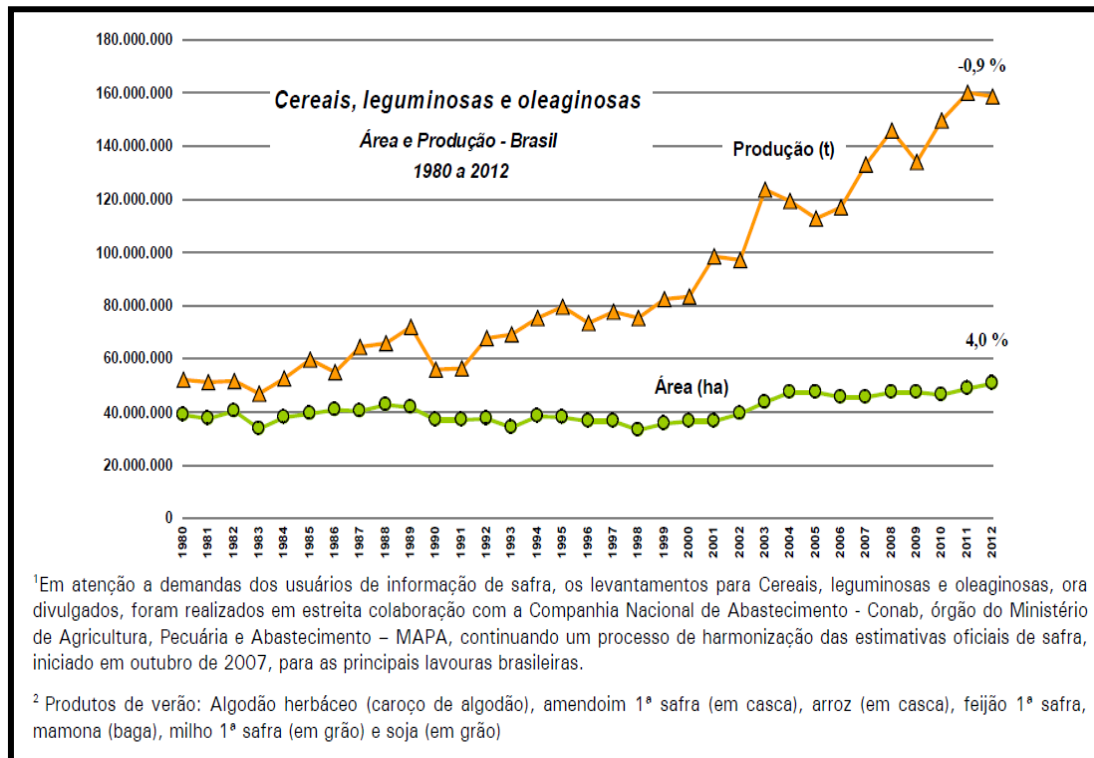


FIGURA 1 – Área e produção de cereais, leguminosas e oleaginosas de 1980 até 2012 no Brasil.
 FONTE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística²⁵

Entre as Grandes Regiões do Brasil, esse volume da produção de cereais, leguminosas e oleaginosas apresenta a seguinte distribuição: Região Centro-Oeste, 62,8 milhões de toneladas; Sul, 56,5 milhões de toneladas; Sudeste, 18,4 milhões de toneladas; Nordeste, 16,4 milhões de toneladas e Norte, 4,5 milhões de toneladas (Figura 2). Comparativamente à safra passada, são constatados aumentos nas Regiões Nordeste, 12,5%, Sudeste, 7,1% Norte, 2,3%, Centro-Oeste, 12,0% e decréscimo na Região Sul de 16,8%²⁵.

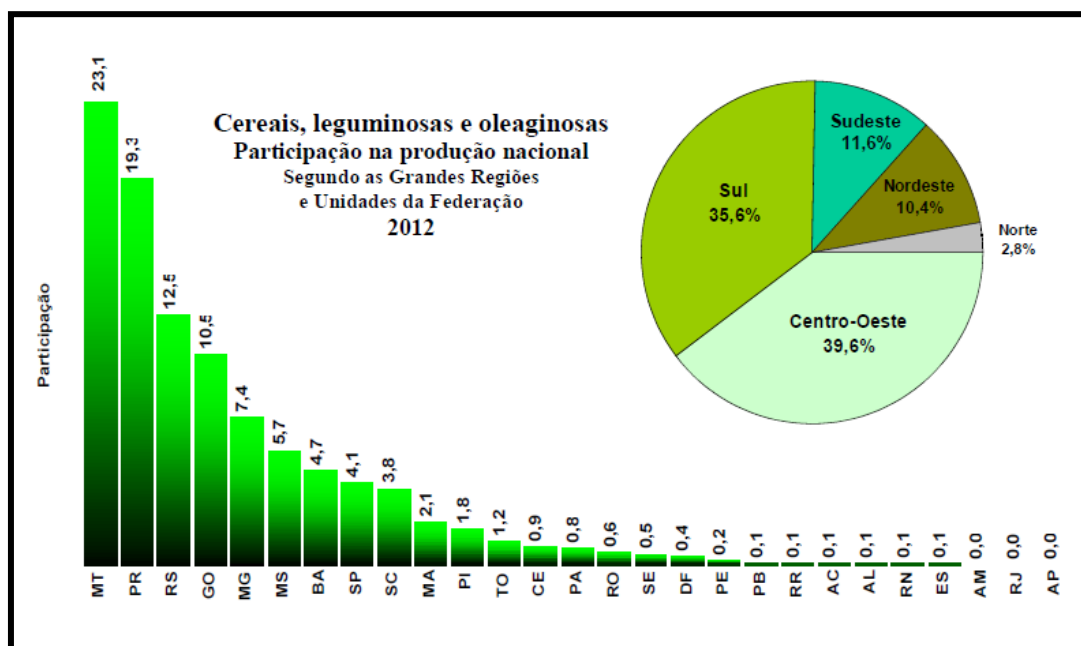


FIGURA 2 – Produção de cereais, leguminosas e oleaginosas segundo as Grandes Regiões do Brasil e Unidades da Federação esperada para o ano de 2012.

FONTE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística²⁵

Já que a produção de grãos no Brasil é considerada grande, consistindo em grande parte da economia do País, conseqüentemente o *Aspergillus flavus*, encontrará locais ideais para se desenvolver com facilidade, aumentando assim os fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. Desta maneira, deve-se considerar a importância da prevenção à exposição.

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma doença de alto grau de malignidade que leva a morte 1 milhão de pessoas por ano no mundo especialmente em países em desenvolvimento. Os seres humanos quando expostos as aflatoxinas correm risco 10 vezes maior de desenvolver câncer de fígado (CHC)²⁶.

Em uma pesquisa, ao examinarem a exposição da aflatoxina quanto ao risco de desenvolver câncer, observou-se que o fato de consumir amendoim, que é um alimento que está frequentemente contaminado, já é um ponto a mais para uma pré-disposição. Quanto maior a exposição, maior o risco relativo de desenvolver doenças no caso relacionadas ao fígado²⁷.

Câncer de fígado: diagnóstico, tratamento e importância da prevenção

Devido à rápida evolução do carcinoma hepatocelular, quando o diagnóstico é realizado o tumor na maioria das vezes já está em estado considerado avançado. Em média, o tempo de duplicação do volume de massa deste carcinoma é de quatro meses, a evolução se dá num espaço de tempo muito curto. Os principais exames utilizados pela classe médica para diagnosticar o hepatocarcinoma, são a tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) e a laparoscopia⁷.

O procedimento cirúrgico de retirada do tumor é o tratamento mais recomendado quando a neoplasia está localizada e restrita a uma parte do fígado, como é o caso do tumor primário. A intervenção cirúrgica é indicada também para tumores secundários ou metastáticos que tem origem em outros órgãos, mas acometem o fígado, mas somente quando a lesão primária foi ressecada ou é passível de ser ressecada de maneira curativa⁷.

As maneiras para prevenção de carcinoma hepatocelular são inúmeras, dentre elas pode se destacar o cuidado quanto aos vírus das hepatites B e C principalmente com o uso de preservativos, controle de contaminação e ingestão de alimentos contaminados por aflatoxinas, redução do consumo de álcool e fumo. Uma vez que cerca de metade dos adultos portadores da neoplasia secretam o antígeno fetal a-fetoproteína a detecção precoce deste marcador associada a métodos de prevenção seria de grande eficácia para evitar este tipo de câncer⁹.

Ao observarem o CHC viu-se que a vacina contra o VHB pode reduzir esta incidência. Mas, faz-se necessário um alto investimento econômico junto com a cultura do cultivo para a erradicação das aflatoxinas¹⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal desse artigo foi esclarecer a relação entre exposição e ingestão de aflatoxinas e sua relação com a incidência de carcinoma hepatocelular. Ao final desse estudo concluímos que a ingestão e /ou exposição a aflatoxinas por menor que seja pode acarretar danos ao organismo. Uma pequena exposição às aflatoxinas é suficiente para aumentar em três vezes a chances de desenvolver a doença. Consequentemente uma exposição ou ingestão por tempo prolongado irá aumentar esse risco.

A aflatoxina B1 (AFB1) é considerada a mais tóxica desta espécie, sendo que a infecção por esta pode ocasionar hemorragias, danos ao fígado, icterícia, edema, alterações na digestão, no metabolismo, e possivelmente a morte.

Desta forma, medidas implantadas para controlar e reduzir o consumo e exposição a aflatoxinas poderia melhorar o estado de saúde da população mundial, assim como reduzir as estatísticas de desenvolvimento e morte por carcinoma hepatocelular. Vale lembrar que em alguns países há um programa de supervisão do nível de AFB1 nos alimentos, mas esses programas muitas vezes são falhos, comprometendo a saúde da população.

Outra tentativa de diminuir os índices de desenvolvimento e morte por carcinoma hepatocelular seria controlar os vírus da hepatite B e C, através de vacinas, campanhas massivas para uso de preservativos e maiores cuidados em relação às drogas.

REFERÊNCIAS

1. La Rotta GC. Carcinoma hepatocelular: generalidades y enfoque terapêutico *Rev. Hosp. Clin. Univ. Chile*; 12(2):111-118, 2001.
2. Parolin MB, Coelho JCU, Matias JE, Puccinelli V, Jarabiza R, Ioshii S. Resultados do transplante hepático em portadores de hepatocarcinoma. *Arq. Gastroenterol.* vol.38 n.4 São Paulo Oct./Dec. 2001.
3. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CP, Leite N, Martinelli A, Silva RD, Mattos A, Pereira L, Amorim W, Ivantes C, Souza F, Costa M, Maia L, Pessoa M, Oliveira F. Non alcoholic fatty liver disease in Brazil: Clinical and histological profile. *Ann Hepatol*; 10(1):33-7, 2011.
4. Pimenta RJ, Massabki PS. Hepatocellular carcinoma: a clinical outlook. *Rev Bras Clin Med*, 8: 59-67. 2010.
5. Groopman JD, Kensler TW, Selvagem CP. Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annu Rev Public Health*; 29: 187-203, 2008.
6. Shimizu Y, Zhu JJ, Han F, Ishikawa T, Oda H. Different frequencies of p53 codon-249 hot-spot mutations In hepatocellular carcinomas in Jiang-Su province of China. *Int. J. Cancer*: 82, 187-190, 1999.
7. Inca, Instituto Nacional do Câncer. Câncer de Fígado. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/figado>. 2012. Acesso em: out/2012.
8. Inca, Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional, Ministério da Saúde, vol. IV. Disponível em: http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/docs/registro%20de%20base%20populacional_completo.pdf, 2010.

9. Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett.* 2009 Dec 1;286 (1):9-14.
10. Shariff MI, Cox IJ, Gomaa AI, Gedrovic W, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*; 3(4):353-67, 2009.
11. Krishanani MK, Qidwai W, Ali BS, Khuwaia AK. Educational intervention among barbers about liver cancer-inducing viruses: a pilot study from a developing country. *J Cancer Educ*; 25(4):632-6, 2010.
12. Yu MW, Lien JP, Liaw YF, Chen CJ. Effects of multiple risk factors for hepatocellular carcinoma on formation of aflatoxin B1-DNA adducts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 5:613-619, 1996.
13. Ribes J, Clèries R, Rubió A, Hernández JM, Mazzara R, Madoz P, Casanovas T, Casanova A, Gallen M, Rodríguez C, Moreno V, Bosch FX. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int. J. Cancer*: 119, 687–694, 2006.
14. Wild CP, Montesano R. A model of interaction: aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer a etiology and prevention. *Cancer Letters*; 286, 22–28 2009.
15. Lambert MP, Paliwal A, Vaissière T, Chemim I, Zoulim F, Tommasino M, Hainaut P, Sylla B, Scoazec JY, Tost J, Herceq Z. Aberrant DNA methylation distinguishes hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection and alcohol intake. *Journal of Hepatology*. vol. 54, p. 705–15, 2010.
16. Peña DG. La exposición a la aflatoxina B1 en animales de laboratorio y su significado em la salud pública. *Salud Pública de México*, vol.49, no. 3, mayo-junio de 2007.
17. Dalfré JT, Rodrigues JP, Donato BG, Giancoli Neto A, Carvalho JL, Oliveira DIA, Pereira MA, Fiorini JE. Fungic microbiota of normal conjunctiva, sugar-cane and anemophilous fungi of the region of Monte Belo - Minas Gerais. *Arq Bras Oftalmol*; 70(3):445-9, 2007.
18. Jolly PE, Jiang Y, Elias WO, Awuah RT, Appawu J, Nnedu O, Stiles JK, Sheng JW, Adjei O, Jolly CM, Williams JH. Association between aflatoxin exposure and health characteristics, liver function, hepatitis and malaria infections in Ghanaians. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*, sep–dec. 16 (3-4): 242–57; 2007.
19. Craufurd PQ, Prasad PVV, Walivar F, Taheri A. Drought, pod yield, pre-harvest Aspergillus infection and aflatoxin contamination on peanut in Niger. *Field Crops Research* 98, 20–9; 2006.
20. Oliveira, C. Germano, PML. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular. *Rev. Saúde Pública*, 31 (4): 417-24, 1997.
21. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, Lu P, Harris CC, Wang N, Shao Y, Wu Z, Liu G, Wang X, Sun Z. Dominant Role of Hepatitis B Virus and Cofactor Role of Aflatoxin in Hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology*, Vol. 36, No. 5, 2002.
22. Wu HC, Wang Q, Yang HI, Ahsan H, Tsai WY, Wang LY, Chen SY, Chen CJ, Santella RM. Aflatoxin B1 Exposure, Hepatitis B Virus Infection, and Hepatocellular Carcinoma in Taiwan *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Mar;18(3):846-53.
23. Caldas, ED. Silva, SC. Oliveira, JN. Aflatoxinas e ocratoxina A em alimentos e riscos para a saúde humana. *Rev Saúde Pública* 36(3):319-23, 2002.
24. Oliveira V, Mesquita AJ, Serafini AB, Ribeiro JL, Silva MRR. Ocorrência de aflatoxinas B1 e G1, em amendoim comercializado em Goiânia - GO, Brasil. *Rev. Microbiol*; 22(4): 319-322, 1991.
25. Ibge, Instituto Nacional de Geografia e Estatística, 2012. Estatísticas: indicadores da Agropecuária e comentários. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/lspa/lspa_201203comentarios.pdf. Acesso em: Abril de 2012.
26. Chen CJ, Yu MW, Liaw YF, Wang LW, Chiamprasert S, Matin F, Hirvonen A, Bell DA, Santella RM. Chronic Hepatitis B Carriers with Null Genotypes of Glutathione S-Transferase M1 and T1 Polymorphisms Who Are Exposed to Aflatoxin Are at Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Am. J. Hum. Genet.* 59:128-134, 1996.
27. Wang LY, Hatch M, Chen CJ, Levin B, You SL, Lu SN, Wu MH, Wu WP, Wang LW, Wang Q, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Santella RM. Aflatoxin exposure and risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Int J Cancer*. 1996 Sep 4;67(5):620-5.