

_Biomonitorização humana de micotoxinas no âmbito do projeto HBM4EU: um estudo sobre desoxinivalenol e fumonisina B₁

Mycotoxins Human Biomonitoring under HBM4EU: the case study of deoxynivalenol and fumonisin B₁

Paula Alvito^{1,2}, Sonia Namorado^{3,4}, Ricardo Assunção^{1,5}, Lola Bajard⁶, Carla Martins^{1,4,7}, Marcel Mengelers⁸, Hans Mol⁹, Annick Van den Brand⁸, Elsa Vasco¹, Susana Viegas^{4,7}, Maria João Silva^{10,11}

paula.alvito@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Alimentação e Nutrição, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(2) Centro de Estudos do Ambiente e do Mar, Universidade de Aveiro, Portugal

(3) Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(4) Comprehensive Health Research Center, Lisboa, Portugal

(5) Instituto Universitário Egas Moniz, Egas Moniz-Cooperativa de Ensino Superior, Caparica, Portugal

(6) Research Centre for Toxic Compounds in the Environment. Faculty of Science, Masaryk University, Czech Republic

(7) Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

(8) National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

(9) Wageningen Food Safety Research, Wageningen University & Research, Wageningen, The Netherlands

(10) Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo, Lisboa, Portugal

(11) Centro de Toxicogenómica e Saúde Humana. NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

_Resumo

As micotoxinas são toxinas naturais produzidas por fungos, apresentando efeitos tóxicos para o homem e para os animais. Reconhece-se, atualmente, que as alterações climáticas terão impacto na distribuição geográfica de algumas espécies de fungos produtores de micotoxinas o que se traduzirá, previsivelmente, num aumento da exposição humana a estes compostos. Pelas razões descritas, urge conhecer a atual exposição a micotoxinas na Europa, com vista à sua futura monitorização e à prevenção/redução do seu impacto na saúde. No âmbito da Iniciativa Europeia em Biomonitorização Humana (HBM4EU) consideraram-se as micotoxinas desoxinivalenol (DON) e fumonisina B₁ (FB₁) como substâncias prioritárias, tendo sido abordadas várias questões relativas à avaliação da exposição humana e o potencial risco para a saúde. No presente artigo, apresentam-se as questões identificadas como mais importantes, respostas obtidas e perspectivas futuras. Os resultados confirmaram a exposição humana a DON, tendo sido obtidos, pela primeira vez, dados harmonizados de exposição ao nível europeu e derivado um valor de referência para essa exposição. Foi ainda proposto, pela primeira vez no HBM4EU, uma sucessão de eventos biológicos baseados no mecanismo de ação da FB₁ que permitiu associar a exposição durante a gravidez ao desenvolvimento de defeitos do tubo neural no feto. Espera-se que estes resultados possam contribuir para uma futura monitorização da exposição a micotoxinas na Europa e para melhorar a avaliação de risco destas substâncias.

_Abstract

Mycotoxins are natural low-molecular-weight toxins produced by fungal species that can be toxic for humans and animals. Under the climate change scenario, some fungal species might shift their geographical distribution in response to global warming, leading to changes in the pattern of mycotoxin occurrence and, thus, increasing the risk of human myco-

toxin exposure. For this reason, it urges to assess the current human exposure to mycotoxins in Europe, to monitor internal exposure and prevent future health impact. The European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU), running from 2017 to 2022, was set to generate knowledge on internal exposure and their potential health impacts. Within this initiative, the mycotoxins deoxynivalenol (DON) and fumonisin B₁ (FB₁) were considered as priority substances to be studied and several policy questions were addressed concerning their risk assessment. The present paper presents policy questions identified within HBM4EU for these mycotoxins, answers obtained and future perspectives. The exposure of the general European population to DON was confirmed using new harmonized data and a reference guidance value for human biomonitoring was set for the first time. Additionally, an adverse outcome pathway for neural tube defects was proposed for FB₁ for the first time. Hopefully these findings may contribute to a more accurate risk assessment of European population's exposure to mycotoxins.

_Introdução

A biomonitorização humana (BMH) consiste na determinação de um composto químico ou dos seus metabolitos (correspondentes aos biomarcadores de exposição) em amostras biológicas, incluindo sangue, urina, leite e cabelo (1,2). Esta determinação integra todas as fontes e vias de exposição, nomeadamente a via oral, inalatória e transdérmica (2). Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas várias iniciativas de BMH, a nível regional e internacional, per-



mitindo a obtenção de dados de exposição humana adequados para a avaliação do risco de várias substâncias químicas. A Iniciativa Europeia em BMH (doravante designada por projeto HBM4EU) decorrida entre 2017 e 2022, foi desenvolvida com o objetivo de coordenar e promover a BMH na Europa e obter evidências científicas que pudessem contribuir para a tomada de decisões políticas e melhorar, assim, a gestão da exposição humana a substâncias química (3). As micotoxinas foram consideradas um grupo de substâncias prioritárias no âmbito desta iniciativa. Dada a grande variedade de compostos químicos incluídos neste grupo, e de acordo com a opinião de várias autoridades europeias de reconhecido mérito científico, foram identificadas como substâncias prioritárias as micotoxinas desoxivalenol (DON) e fumonisina B₁ (FB₁) (4).

Elaborou-se um documento de base (*scoping document*) que reuniu a informação atualizada sobre estes dois compostos, onde se identificaram as principais questões científicas e a forma de contribuir para que as respostas a essas questões pudessem apoiar a decisão política no que se refere à exposição a micotoxinas na Europa. Este documento incluiu uma revisão sobre a caracterização toxicológica, exposição humana, relevância política, metodologias de análise e preocupações com a saúde dos cidadãos relativas aos compostos prioritário (5).

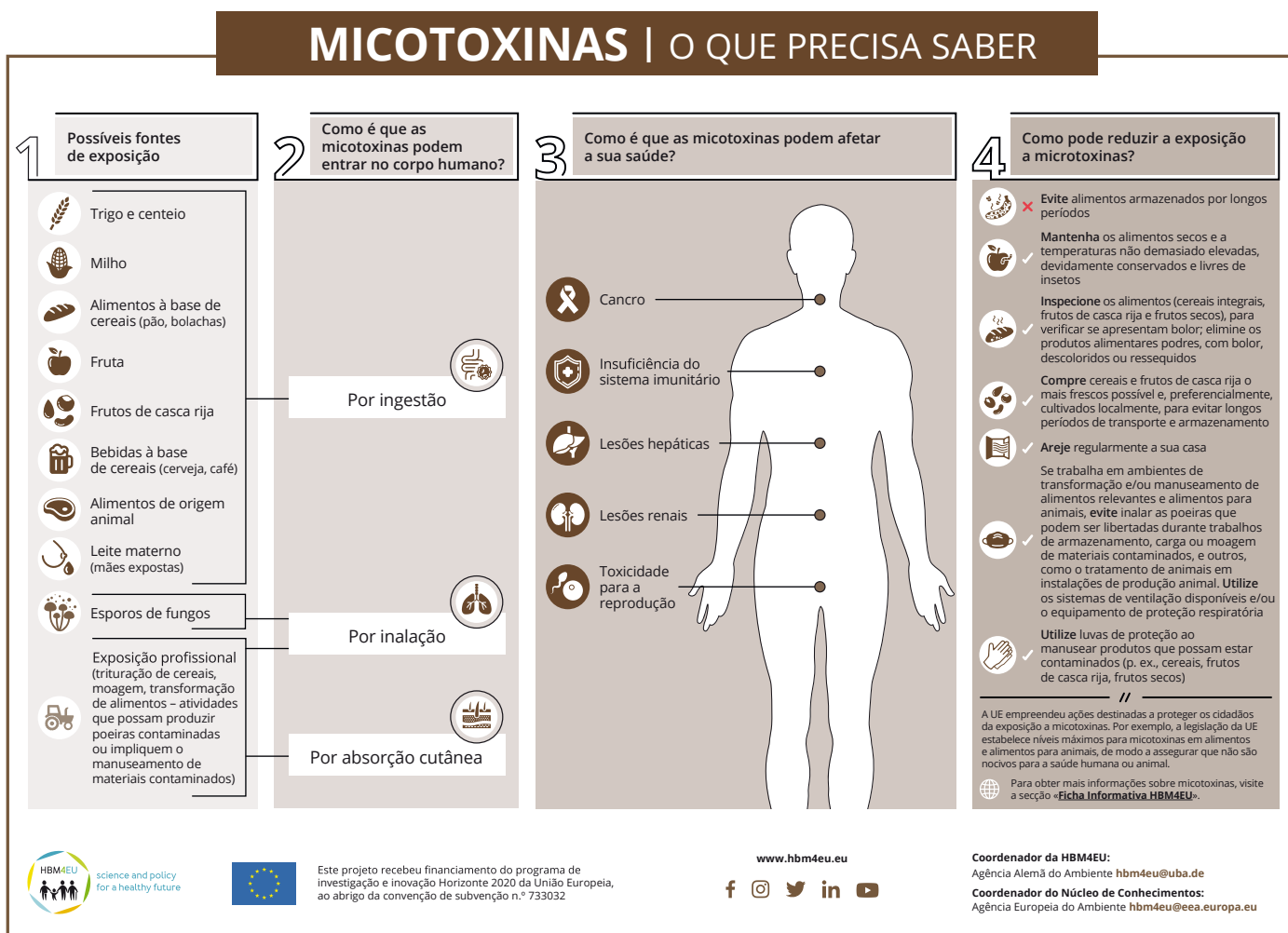
Ambas as micotoxinas, DON e FB₁, são produzidas por fungos do género *Fusarium* e ocorrem, maioritariamente, em cereais. Os teores máximos destas duas micotoxinas encontram-se legislados em cereais e produtos derivados sendo objeto de programas de controlo oficial na Europa (6). A micotoxina DON ocorre tradicionalmente em trigo, aveia, cevada, milho e produtos derivados, tais como cereais de pequeno-almoço, pão, massas e cerveja, entre outros. Esta micotoxina tem sido considerada como um agente imunotóxico, reprotóxico (tóxico para o sistema reprodutor) e um potencial desregulador endócrino induzindo alterações da homeostase intestinal (7). Não há evidências de que este composto possa ser carcinogénico para humanos e, portanto, foi classificado no Grupo 3 pela Agência Internacional para a Investigação do Cancro (IARC, na sigla em inglês) (8). Tendo em conta a ausência

de dados sobre efeitos crónicos em humanos, foi definida uma dose diária tolerável de grupo (TDI) de 1 µg/kg peso corporal/dia para DON e os seus metabolitos derivados presentes em plantas (designado por DON total). Para a exposição aguda a DON, foi derivada uma dose de referência aguda de grupo de 8 µg/kg peso corporal/dia (7). Segundo um relatório elaborado pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA, na sigla e inglês), foram detetados na Europa valores de exposição crónica média a este composto, através da dieta, superiores ao valor de TDI, em bebés, crianças, adolescentes e adultos expostos a elevadas concentrações de DON, indicando uma potencial preocupação para a saúde humana (7).

As fumonisinas (FB₁, FB₂, FB₃ e FB₄) estão presentes tradicionalmente em milho e sorgo, sendo a micotoxina FB₁ dominante (9). Este composto é um suspeito agente mutagénico e um composto possivelmente carcinogénico sendo classificado pela IARC no Grupo 2B (10). É teratogénico e está associado a defeitos do tubo neural no feto. Foi estabelecido um valor de grupo TDI de 1 µg/kg peso corporal/dia para FB₁, FB₂, FB₃ e FB₄. Não se registaram efeitos adversos agudos após a exposição a FB₁. Na figura 1, ilustram-se as principais informações sobre micotoxinas, fontes e vias de exposição, efeitos na saúde e orientações para a redução da exposição a estes compostos tóxicos, reunidas em documento elaborado no âmbito do HBM4EU.



Figura 1: Ocorrência de micotoxinas, vias de exposição, efeitos na saúde humana e orientações para reduzir a exposição a este grupo de toxinas naturais (infográfico desenvolvido no âmbito do projeto HBM4EU).



Disponível em: <https://www.hbm4eu.eu/infographics/mycotoxins/>

_Objetivo

Considerando o conhecimento científico disponível sobre as duas micotoxinas prioritárias, DON e FB₁, identificadas no âmbito da iniciativa HBM4EU, o presente artigo pretendeu i) identificar as principais questões científicas e/ou regulatórias desenvolvidas no âmbito do projeto HBM4EU sobre micotoxinas e apresentar as respetivas conclusões e publicações relevantes associadas, ii) apresentar os principais resultados dos estudos alinhados realizados, com particular ênfase para os níveis de exposição em Portugal e iii) identificar as perspetivas futuras para a investigação científica em micotoxinas.

_Materiais e métodos

Com base num documento exploratório inicial (*background document*) preparado pelos responsáveis do projeto HBM4EU (Agência Alemã do Ambiente, UBA), em colaboração com instituições europeias de reconhecido mérito científico, incluindo o Conselho de Políticas da União Europeia, a EFSA e a Direção-Geral da Saúde e Segurança Alimentar (DG SANTE) foram priorizados os compostos químicos a estudar. Portugal foi selecionado como responsável pelo estudo das micotoxinas no HBM4EU (*Chemical Group Leader, CGL*), através, nomeadamente, de membros do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo



Jorge, INSA e da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, ESTeSL, que prepararam o *scoping document*, identificando as questões científicas e/ou regulatórias a responder ao longo do projeto, bem como as atividades a desenvolver. Foi também criado um grupo de trabalho sobre micotoxinas no âmbito do HBM4EU, reunindo peritos nas diferentes áreas de investigação das referidas questões e integrando, para além das instituições responsáveis, a Universidade de Masaryk (RECETOX), da República Checa, e o Instituto Nacional de Saúde Pública e Ambiente (RIVM) e a Universidade de Wageningen (WFSR), ambos dos Países Baixos.

Os peritos foram participando ou seguindo o trabalho realizado sobre micotoxinas nos vários grupos de trabalho e tarefas do projeto e partilhando, em reuniões de trabalho, os resultados e conhecimentos obtidos. O grupo de trabalho, globalmente, promoveu a discussão crítica em torno dos resultados obtidos e da sua relevância para responder às questões científicas e/ou regulatórias levantadas. Para além disso, e quando possível, foram identificadas novas lacunas e propostas abordagens para as preencher.

_Resultados

Este artigo resume o resultado do trabalho desenvolvido no âmbito das micotoxinas DON e FB₁, identificadas como prioritárias em 2019-2020 no segundo processo de priorização do projeto HBM4EU (4).

As atividades do grupo consistiram em reuniões periódicas para partilha do trabalho realizado, participação em reuniões da iniciativa assim como congressos nacionais e internacionais para disseminação dos resultados, colaboração na elaboração de um vídeo sobre os compostos prioritários (<https://www.youtube.com/watch?v=x2uDp281F3E>) e de uma publicação final dos principais resultados em formato de notícia de jornal (<https://www.hbm4eu.eu/wp-content/uploads/2022/05/HBM4EU-Newspaper.pdf>), preparação de brochuras sobre impacto na saúde da exposição a micotoxinas (<https://www.hbm4eu.eu/citizens-corner/infographics/>) e preparação e publicação de relatórios e artigos científicos.

De seguida, apresentam-se as questões científicas e principais resultados, assim como as perspectivas para futuros trabalhos.

Questões científicas e principais resultados

As questões científicas identificadas sobre as micotoxinas prioritárias e referidas na **tabela 1**, basearam-se nas três etapas da avaliação de risco, identificação e caracterização do perigo, avaliação da exposição e caracterização do risco.

Resumidamente (**tabela 1**), os principais resultados relacionados com a micotoxina DON dizem respeito ao aumento do conhecimento sobre a exposição da população europeia e a caracterização do risco associado a essa exposição (11,12,14-18). No que se refere à identificação do perigo associado à exposição a micotoxinas, o trabalho incidiu sobre a FB₁ e a sua associação com o aparecimento de defeitos no feto, após exposição *in utero*. Utilizando os dados disponíveis na literatura sobre o mecanismo de ação desta micotoxina, propôs-se uma via explicativa que fez a ponte entre um evento crítico inicial (inibição de uma enzima crucial no metabolismo dos esfingolípídeos) e o aparecimento de defeitos do tubo neural (13).

De salientar, pela primeira vez para DON, i) a implementação de um programa de controlo de qualidade para assegurar que os resultados das análises efetuadas nos vários laboratórios europeus eram comparáveis (estudo harmonizado), ii) a realização de estudos alinhados em urinas de adultos e iii) a derivação e aplicação, nos estudos alinhados, de um valor de referência (indicativo) para a exposição interna a DON, de 23 µg DON total/L urina, possibilitando a caracterização direta do risco, por comparação dos níveis quantificados com este valor de referência. Dado este valor ter sido obtido para uma amostra de urina de 24 horas e a maioria dos resultados reportados serem obtidos apenas numa amostra de urina o risco estimado está associado a várias incertezas pelo que deverá ser usado com cautela. Espera-se, no entanto, que estes avanços aumentem a confiança e a utilização de dados da BMH para fins regulatórios, ou seja, para avaliação do risco de exposição humana a micotoxinas.



Tabela 1: Questões científicas, principais respostas e publicações efetuadas no decurso da iniciativa HBM4EU (2017-2022) sobre a exposição humana às micotoxinas prioritárias: desoxinivalenol (DON) e fumonisina B₁ (FB₁).

	Questões científicas	Principais respostas	Publicações
Identificação e caracterização do perigo	Estão disponíveis dados de toxicocinética e quais são as suas limitações?	Foi descrito, pela primeira vez, um modelo toxicocinético que permite comparar os níveis de exposição externa (ingestão de alimentos) e interna (biomarcadores de exposição na urina) a DON. Contudo ainda serão necessárias modificações até poder ser considerado um modelo baseado em condições fisiológicas.	(11,12)
	Quais são os eventos iniciais que determinam os efeitos crónicos de saúde associados à exposição humana?	Foi descrita, pela primeira vez, uma via explicativa que faz a ponte entre um evento crítico inicial e o aparecimento de defeitos do tubo neural em fetos expostos a FB ₁ durante o período intrauterino. Este mecanismo inicia-se com a inibição da ceramida sintetase, enzima fundamental do metabolismo dos esfingolípidos, e inclui duas cadeias de eventos alternativas que conduzem às malformações congénitas.	(13)
	Quais são os biomarcadores de efeito mais frequentes associados ao desenvolvimento de anomalias congénitas?	A quantificação de esfinganina (Sa) e esfingosina (So) e a sua razão são os biomarcadores de efeito mais frequentemente referidos na literatura para a exposição a FB ₁ , estando associados à inibição da ceramida sintetase.	(13)
	É possível derivar um valor de referência para a biomonitorização humana?	Foi derivado, pela primeira vez, um valor de referência (indicativo) para a exposição interna da população geral a DON total (incluindo DON livre e os seus metabolitos derivados presentes em plantas) na urina de 24h, de 23 µg DON total/L urina (Intervalo de Confiança 95%: 5-33 µg DON total/L).	(14)
Avaliação da exposição	Estão disponíveis métodos analíticos validados e harmonizados para determinar os biomarcadores de exposição?	Foram obtidos, pela primeira vez, dados novos de exposição da população europeia a DON total (estudos alinhados), utilizando um método analítico harmonizado após participação e aprovação de quatro laboratórios do HBM4EU num ensaio interlaboratorial interno de controlo de qualidade.	(15)
	Quais são os níveis atuais de exposição da população Europeia às micotoxinas em estudo?	De acordo com os estudos alinhados realizados para DON total, em 5 países da Europa (Portugal, França, Alemanha, Polónia, Luxemburgo), no período 2014-2020, para a população adulta (20-39 anos, 1099 indivíduos) os níveis de exposição da apresentaram uma média geométrica de 5,59 µg DON total/L com níveis de 36,15 µg DON total/L para o percentil 95 da população, confirmando a exposição a esta micotoxina.	(16,17)
	Será que a exposição humana varia para diferentes grupos populacionais? Quais são os principais determinantes de exposição?	No âmbito dos estudos alinhados foram identificadas variações significativas nos níveis de exposição a DON de acordo com a localização geográfica (Polónia com maior exposição, média geométrica de 9,40 µg/L), nível educacional (níveis superiores com menor exposição), e grau de urbanização (áreas rurais com maior expostas).	(17)
Caracterização do risco	Está o risco associado à exposição humana caracterizado?	Foi possível, pela primeira vez, comparar os níveis de exposição interna a DON da população Europeia com um valor de referência (indicativo) derivado no HBM4EU. Confirmou-se que a exposição a esta micotoxina representa um potencial risco para uma fração da população. Foram obtidos os primeiros resultados sobre exposição em países da Europa Oriental que revelaram maior exposição.	(16)



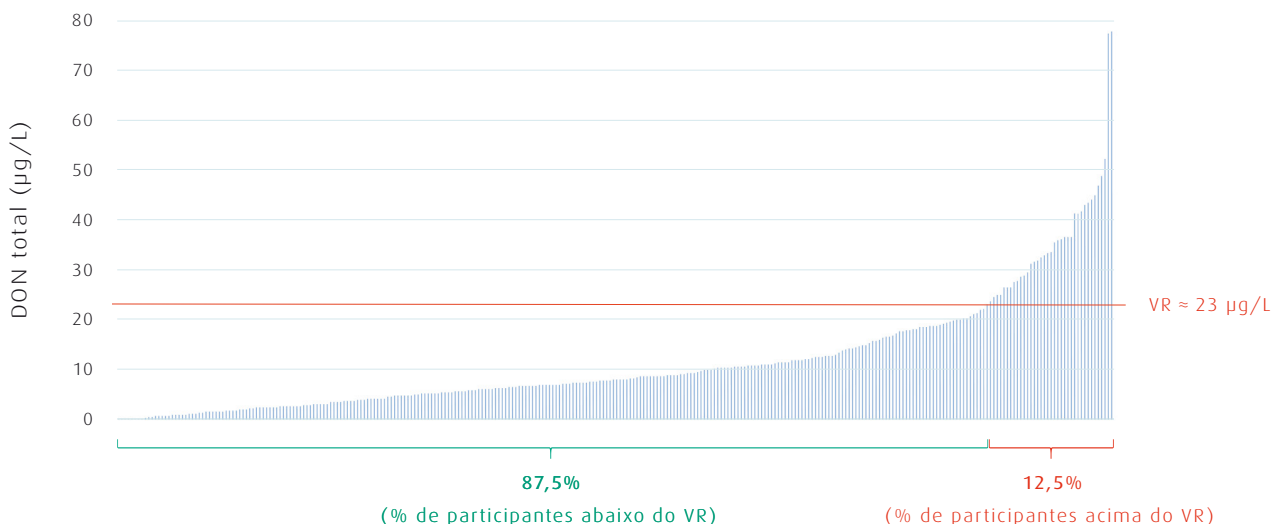
Estudos alinhados e exposição da população portuguesa a DON

Os resultados dos Estudos Alinhados do HBM4EU, compreendendo 1099 indivíduos de cinco países europeus, permitiram concluir que a população europeia está em média (média geométrica – MG) exposta a um valor de DON total de 5,59 µg/L e que 95% desta (percentil 95) está exposta a um valor igual ou inferior a 36,15 µg/L. No que diz respeito à variabilidade geográfica, foram observadas diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as diversas regiões, com a Europa ocidental (França, Alemanha e Luxemburgo) apresentando o menor valor de exposição (MG 4,34 µg/L) e a Europa oriental (Polónia) o maior (MG 9,40 µg/L). Em relação aos fatores sociodemográficos, não foi observada diferença significativa quanto ao sexo, mas foram observadas diferenças significativas quanto ao nível de escolaridade e ao grau de urbanização do local de residência do participante. Indivíduos com baixa escolaridade apresentaram níveis de exposição mais elevados do que indivíduos com maior escolaridade; indivíduos residentes em áreas rurais apresentaram níveis de exposição mais elevados do que indivíduos residentes em cidades e vilas/subúrbios. Em relação à época de amostragem, as amostras colhidas no inverno apresentaram níveis mais baixos (16,17).

Comparando os dados dos Estudos Alinhados do HBM4EU com o valor de referência (VR) de BMH de 23 µg DON/L urina, 13,7% dos participantes apresentaram valores superiores ao valor de referência (17) confirmando a necessidade da continuação dos estudos de biomonitorização incluindo não só a DON mas também outras micotoxinas.

Quanto à exposição da população portuguesa a DON total (correspondente a uma amostragem de 295 adultos, com recolha de amostras efetuada entre 2019 e 2020, integrada no âmbito do projeto INSEF-ExpoQuim), um dos Estudos Alinhados do HBM4EU, verificou-se que esta se encontra exposta a níveis médios de DON total de 9,8 µg/L (18). As concentrações de DON total foram significativamente maiores para amostras recolhidas na primavera e no verão. Os indivíduos com menor escolaridade apresentaram maior exposição a DON total. Não se encontraram diferenças significativas quanto ao sexo, idade, grau de urbanização da área de residência, ocupação, rendimento ou consumo de outros alimentos. Comparando os dados deste estudo com o valor de referência de BMH de 23 µg DON total/L urina, 12,5% dos participantes apresentaram valores superiores a este valor (gráfico 1). Os resultados deste estudo mostraram que a população portuguesa esteve exposta a DON, tal como a população Europeia, com

Gráfico 1: Comparação dos níveis de exposição da população portuguesa adulta a DON total e valor de referência (VR) derivado no âmbito do projeto HBM4EU (23 µg DON total/L urina), para amostras de urina colhidas a nível nacional, entre 2019 e 2020.





uma proporção significativa de indivíduos a apresentar valores de exposição que justificam uma avaliação mais aprofundada, incluindo uma monitorização da exposição a curto, médio e longo prazo e o desenvolvimento e implementação de orientações políticas destinadas a minimizar a exposição e prevenir efeitos sobre a saúde da população, particularmente num contexto de alteração climática com uma possível alteração do padrão de exposição a micotoxinas.

Conclusão e perspetivas futuras

O presente estudo enfatizou a relevância de conhecer a exposição atual da população europeia a DON e incrementou o interesse no conhecimento da exposição a outras micotoxinas na Europa e à escala mundial. Contribuiu, igualmente, para aumentar a consciencialização sobre os riscos para a saúde humana associados à exposição a esta micotoxina.

No futuro, devem ser desenvolvidos estudos semelhantes, abrangendo um espectro mais amplo de micotoxinas com implicações para a saúde e alargando a cobertura geográfica. Outras oportunidades com interesse para desenvolver futuramente, identificadas durante esta iniciativa, incluíram a necessidade de estabelecer orientações para a criação de campanhas de biomonitorização que permitam uma comparação adequada entre os estudos ao longo do tempo.

A inclusão de dados de BMH na avaliação de risco de micotoxinas é fundamental, pois representa a dose de exposição interna a todas as fontes e por todas as vias de exposição a nível individual, reduzindo assim as incertezas associadas à avaliação de risco realizada a nível populacional (estudos epidemiológicos) e/ou com abordagens indiretas, por exemplo, através da identificação de micotoxinas em alimentos. O impacto das alterações climáticas na exposição da população às micotoxinas também deve ser acompanhado regularmente através de BMH, a fim de permitir aos decisores políticos, tomar, atempadamente e com suporte científico, medidas para prevenir a exposição a micotoxinas e prevenir possíveis patologias associadas, com ganhos previsíveis em saúde pública.

Financiamento:

O projeto HBM4EU recebeu financiamento do programa de investigação e inovação da União Europeia Horizonte 2020 sob o contrato de concessão n.º 733032 e das instituições em que os autores desenvolvem as suas atividades.

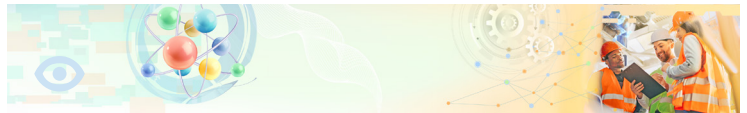
Os autores agradecem à FCT/MCTES pelo financiamento com fundos nacionais relativos ao CESAM (UIDP/50017/2020+UIDB/DB/50017/2020) e ToxOmics (UIDB/00009/2020; UIDP/00009/2020).

Baseado no artigo publicado:

Alvito P, Assunção RM, Bajard L, Martins C, Mengelers M, Hans Mol, Van den Brand A, Namorado S, Vasco E, Viegas S, Silva M. *Current advances, research needs and gaps in Mycotoxins Biomonitoring under HBM4EU – lessons learned and future trends*. *Toxins* (Basel). 2022;14(12):826. <https://doi.org/10.3390/toxins14120826>

Referências bibliográficas:

- (1) Bizjak T, Capodiferro M, Deepika D, et al. Human Biomonitoring Data in Health Risk Assessments Published in Peer Reviewed Journals between 2016 and 2021: Confronting Reality after a Preliminary Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 13;19(6):3362. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063362>
- (2) Choi J, Aarøe Mørck T, Polcher A, et al. Review of the state of the art of human biomonitoring for chemical substances and its application to human exposure assessment for food safety. *EFSA Support*. 2015;12(2). <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2015.EN-724>
- (3) Ganzleben C, Antignac JP, Barouki R, et al. Human biomonitoring as a tool to support chemicals regulation in the European Union. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 Mar;220(2 Pt A):94-97. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.01.007>
- (4) HBM4EU. Scoping documents for 2021 for the first and second second round HBM4EU priority substances: Deliverable Report 4.9 – WP4 – Prioritisation and input to the Annual Work Plan. 2020. <https://www.hbm4eu.eu/work-packages/deliverable-4-9-scoping-documents-for-2021-for-the-first-and-second-second-round-hbm4eu-priority-substances/>
- (5) HBM4EU. Scoping documents for the second round priority substances Deliverable Report D4.6 – WP4 – Prioritisation and input to the Annual Work Plan. 2019. <https://www.hbm4eu.eu/work-packages/deliverable-4-9-scoping-documents-for-2021-for-the-first-and-second-second-round-hbm4eu-priority-substances/>
- (6) Comissão Europeia. Regulamento (CE) n.º 1881/2006 da Comissão de 19 de dezembro, que fixa os teores máximos de certos contaminantes presentes nos géneros alimentícios. JO 20.12.2006:L364/5-24. <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1881/oj>
- (7) EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Knutsen HK, Alexander J, Barregård L, et al. Risks to human and animal health related to the presence of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms in food and feed. *EFSA J*. 2017 Sep 11;15(9):e04718. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4718>
- (8) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins*. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 1993. (IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.;56) https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/1901/a815bd2f53a323de205a5e997377bc38cc80e4b9.pdf



artigos breves_ n. 2

- (9) EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Knutsen HK, Barregård L, Bignami M, et al. Appropriateness to set a group health-based guidance value for fumonisins and their modified forms. *EFSA J.* 2018
- (10) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2002. (IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.;82)
https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2618/a48798btac1f1630be9fcb30fb2d56b790c08d.pdf
- (11) Mengelers M, Zeilmaker M, Vidal A, et al. Biomonitoring of Deoxynivalenol and Deoxynivalenol-3-glucoside in Human Volunteers: Renal Excretion Profiles. *Toxins (Basel)*. 2019 Aug 8;11(8):466. <https://doi.org/10.3390/toxins11080466>
- (12) van den Brand AD, Hoogenveen R, Mengelers MJB, et al. Modelling the Renal Excretion of the Mycotoxin Deoxynivalenol in Humans in an Everyday Situation. *Toxins (Basel)*. 2021 Sep 22;13(10):675. <https://doi.org/10.3390/toxins13100675>
- (13) van den Brand AD, Bajard L, Steffensen IL, et al. Providing Biological Plausibility for Exposure-Health Relationships for the Mycotoxins Deoxynivalenol (DON) and Fumonisin B1 (FB1) in Humans Using the AOP Framework. *Toxins (Basel)*. 2022 Apr 13;14(4):279. <https://doi.org/10.3390/toxins14040279>
- (14) HBM4EU. 3rd substance specific derivation of EU-wide health-based guidance values: Deliverable Report D5.9. WP5 – Translation of results into policy. 2022.
<https://www.hbm4eu.eu/work-packages/deliverable-5-9-3rd-substance-specific-derivation-of-eu-wide-health-based-guidance-values/>
- (15) Sabbioni G, Castaño A, Esteban López M, et al. Literature review and evaluation of biomarkers, matrices and analytical methods for chemicals selected in the research program Human Biomonitoring for the European Union (HBM4EU). *Environ Int.* 2022 Nov;169:107458. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107458>
- (16) Alvito P, Assunção RM, Bajard L, et al. Current advances, research needs and gaps in Mycotoxins Biomonitoring under HBM4EU – lessons learned and future trends. *Toxins (Basel)*. 2022;14(12):826. <https://doi.org/10.3390/toxins14120826>
- (17) Namorado, S. et al. Current exposure of the European adult population to mycotoxins: results from the HBM4EU aligned studies (em preparação).
- (18) Alvito P, Silva MJ, Viegas S, et al. Exposure assessment of total DON in urine of Portuguese adult population under the HBM4EU aligned studies. *Toxicol Lett.* 2022;368(suppl):S281. (Abstracts of the XVIth International Congress of Toxicology). <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2022.07.741>