



Prevalência de Aflatoxinas no leite em países do Mercosul através de estudos publicados a partir de 2010: Uma Revisão Sistemática¹.

Raíssa Ribeiro Monte², Neila Soares Picanço³, Ariane Mendonça Kluczkovski⁴, Silvânia da Conceição Furtado⁵, Cleiton Mota Souza⁶, Ana Cyra dos Santos Lucas⁷

Resumo

O leite é uma bebida bastante susceptível a diversos contaminantes, entre eles, as aflatoxinas. Essas toxinas, em especial a aflatoxina B1 e M1, são consideradas potencialmente tóxicas para saúde humana e animal, devendo ser controladas constantemente. Por essa razão, esta revisão sistemática teve como objetivo responder à pergunta de pesquisa: Qual a prevalência de Aflatoxinas em amostras de leite no âmbito do Mercosul através de estudos publicados a partir de 2010?". O estudo foi realizado baseando-se nas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e o risco de viés foi avaliado usando uma adaptação da ferramenta do Instituto Joanna Briggs para avaliação crítica de estudos de prevalência. Foram recuperados 7.698 estudos e 43 foram incluídos na revisão, totalizando em 4.382 amostras de leite analisadas e 177 de fórmula infantil. A AFM1 foi a aflatoxina pesquisada por todos os trabalhos e sua prevalência geral foi de 69% (IC95%: 55-80). A concentração sumarizada no leite fluido foi de 0,0353 µg/kg (95%IC: 0,0187 – 0,0518), no leite em pó foi de 0,4181 µg/kg (95%IC: 0,2301 – 0,6060). Os resultados desta revisão indicaram uma alta prevalência de AFM1 nos países membros do bloco econômico, porém as concentrações encontradas estão de acordo com a legislação vigente. Este estudo é parte do protocolo registrado no *International Prospective of Systematic Reviews* (PROSPERO), número de registro: CRD42020200581.

Palavras-Chave: Aflatoxinas, leite, Mercosul, prevalência, revisão sistemática

Prevalence of Aflatoxins in milk in Mercosur countries through studies published since 2010: a Systematic Review. Milk is a beverage very susceptible to various contaminants, including aflatoxins. These toxins, especially aflatoxin B1 and M1, are considered potentially toxic to human and animal health and must be constantly controlled. For this reason, this systematic review aimed to evaluate the prevalence of aflatoxins in milk from the countries that are part of the Southern Common Market (Mercosur) to answer the research question: What is the prevalence of Aflatoxins in milk samples within the scope of Mercosur through studies published since 2010?". The study was

¹ Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UFAM, abril de 2022.

² Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UFAM

³ Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UFAM

⁴ Docente da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UFAM

⁵ Docente do Instituto de Ciências Biológicas, UFAM

⁶ Bibliotecário do Sistema de Bibliotecas da UFAM

⁷ Docente da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UFAM, alucas@ufam.edu.br (correspondência)

conducted based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines, and the risk of bias was assessed using the Joanna Briggs Institute's tool for a critical assessment of adapted prevalence studies. A total of 7,698 articles were retrieved and 43 were included in the review, totaling 4,382 samples of milk analyzed and 177 of infant formula. AFM1 was the aflatoxin researched by all studies, and its overall prevalence at any concentration was 69% (IC95%: 55-80). Meta-analysis summarized concentrations for fluid milk of 0.0353 $\mu\text{g/kg}$ (IC95%: 0.0187 – 0.0518), and for powdered milk of 0.4181 $\mu\text{g/kg}$ (IC95%: 0.2301 – 0.6060). The results indicated a high prevalence of AFM1 in the member countries of Mercosur, but the calculated concentrations are under current legislation. This study is part of the protocol registered with the International Prospective of Systematic Reviews (PROSPERO), registration number: CRD42020200581.

Keywords: Aflatoxins, milk, Mercosur, prevalence, systematic review

1. Introdução

As micotoxinas são metabólitos secundários produzidas por fungos filamentosos de diferentes gêneros sendo os principais *Fusarium*, *Penicillium*, *Aspergillus* e *Alternaria* (Chiotta et al. 2020), que crescem no solo, feno, vegetação em decomposição e grãos, quando armazenados de forma inadequada.

Entre as micotoxinas se destaca como um dos principais grupos as aflatoxinas (Cardoso Filho, Caldas, e Muratori 2016). Pickova et al. em seu estudo de revisão (Pickova, Ostry e Malir 2021) descrevem que pelo menos 20 aflatoxinas foram identificadas até o momento, produzidas por 22 espécies de *Aspergillus* section *Flavi*, 4 espécies de *A.* section *Nidulantes*, e 2 espécies de *A.* section *Ochraceorosei*.

As aflatoxinas são classificadas como difurocumarociclopentenonas, e as mais comuns são aflatoxina B1 (AFB1), a mais representativa, aflatoxina B2 (AFB2), aflatoxina G1 (AFG1) e aflatoxina G2 (AFG2). A Aflatoxina M1 (AFM1) e M2 (AFM2) são metabólitos hidroxilados da AFB1 e AFB2. Animais que ingerem produtos contaminados podem metabolizar no seu fígado a micotoxina e excretar no leite o composto hidroxilado.

As aflatoxinas B e G estão classificadas pela *International Agency*

for Research on Cancer (IARC) como Grupo 1 "carcinogênico para humanos", enquanto a aflatoxina M1 como Grupo 2B "possivelmente carcinogênica para humanos", e, portanto, devem ser monitoradas nos alimentos (Pickova, Ostry e Malir 2021). A contaminação de alimentos com aflatoxinas é uma preocupação mundial, tanto sanitária como econômica, pelos impactos financeiros de perdas da aceitabilidade de mercadorias no comércio mundial quando os níveis de concentração destas substâncias supera os limites máximos estabelecidos (Sassahara e Yanaka 2005).

O leite é uma bebida constituída por vários macro e micronutrientes e fonte de outras substâncias responsáveis por atender partes importantes das necessidades nutricionais e imunológicas em indivíduos de qualquer faixas etárias, principalmente em crianças (Jaiswal et al. 2018). Essa bebida é considerada como um importante veículo introdutor desta micotoxina na dieta humana, criando uma preocupação mundial, já que ele é amplamente consumidos em nosso dia-a-dia e ainda a base para outros alimentos derivados (Shundo et al. 2009). E as crianças, tendo em vista seu baixo peso corpóreo e o elevado consumo de leite durante esse período da vida, são ainda mais expostas aos efeitos tóxicos das



aflatoxinas no leite se comparado aos adultos (Scaglioni et al. 2014).

Os limites para aflatoxina M1 em leite na União Europeia é de 0,05 µg/Kg em leite, 0,025 µg/Kg em fórmula e leite infantil. A Suíça, França, Austrália e Irã também possuem o mesmo limite para AFM1 em leite (9), e para os Estados Unidos (FDA), esse valor é de 0,5 µg/Kg (Alshannaq e Yu 2017), igualmente preconizado pela China, Japão e Índia em leites (Ismail et al. 2015)

No Brasil o limite máximo de aflatoxina M1 no leite fluido é de 0,5 µg/L e 5,0 µg/L para leite em pó (BRASIL 2011). Esses mesmos valores são padronizados e adotados para todos os países que constituem o Mercado Comum do Sul (MERCOSUL), segundo o regulamento técnico do Grupo Mercado Comum No 25/02 (MERCOSUL 2002; Marimón Sibaja et al. 2021). O Mercosul, fundado em 1991, é um processo aberto e dinâmico de integração regional dos países da América do Sul, composto com status de país parte ou país associado em função do seu grau de integração (MERCOSUL 2022).

A contaminação de aflatoxinas em alimentos é tema relevante e muitos artigos são publicados todos os anos. Em revisão da literatura sobre micotoxinas em leite e derivados (Becker-Algeri et al. 2016) com estudos sobre a ocorrência de AFM1 em leite em vários países, incluindo o Brasil, a prevalência variou de 0 a 87,5% e concentrações entre 0,002 a 0,81 µg/L dependendo do tipo de leite.

Em estudo de revisão sistemática de 2020 (Salari et al. 2020) foi avaliada a prevalência mundial de AFM1 em leite animal entre 1988 e fevereiro de 2020, com inclusão de 3 estudos da América do Sul todos do Brasil, foi encontrado o valor de 79,1%, com um aumento desta prevalência em todos os continentes ao longo do período estudado.

O estudo de revisão sobre as pesquisas sobre micotoxinas no Brasil no

período de 1990 a 2000 (Rodríguez-Amaya e Sabino 2002), com 128 trabalhos dos quais 3 avaliaram AFM1 em leite, encontrou concentrações de 0,07 a 1,0 µg/Kg, com métodos por cromatografia em camada delgada, cromatografia líquida de alta eficiência e ELISA.

Em estudo de 2021 foi avaliada a prevalência de AFM1 em leite e produtos lácteos da América Latina, em publicações entre 2003 e 2018, encontrando 67% de prevalência no leite e 63% em produtos lácteos (Marimón Sibaja et al. 2021).

Também em 2021, Mollayusefian et. al. publicaram uma revisão sistemática com metanálise da concentração de AFM1 em leite cru e pasteurizado em escala global, incluindo estudos do Brasil e Argentina, desde janeiro de 1990 a 20 de novembro de 2020. A média de AFM1 em leite cru foi de 57,36 ng/L e em leite pasteurizado 85,39 ng/L (Mollayusefian et al. 2021).

Apesar da relevante informação apresentada pelos estudos de revisão sistemática citados, há necessidade de atualização e detalhamento quanto aos dados relacionados aos países do Mercosul, seja pelo período estudado ou pela abrangência dos países incluídos nas revisões.

Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a exposição potencial da população às aflatoxinas presentes em leite em pó, líquido e fórmulas infantis no âmbito do Mercosul, respondendo à pergunta de pesquisa "Qual a prevalência de Aflatoxinas em amostras de leite no Mercosul, com base em estudos publicados a partir de 2010?", por meio da análise de estudos observacionais realizados em países que constituem esse bloco econômico, e a metanálise dos dados de prevalência e concentração encontrados.



2. Método

2.1. Protocolo e Registro

Este estudo é parte da revisão depositada no Registro Internacional para Revisões Sistemáticas Prospectiva (PROSPERO) em agosto de 2020, sob o número: CRD42020200581 (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>), as etapas de pesquisa foram conduzidas seguindo os critérios definidos pelas diretrizes PRISMA-P (Moher et al. 2015). O relatório da pesquisa foi redigido seguindo a Declaração PRISMA 2020 (Page et al. 2021).

2.2. Fontes de dados e pesquisa na literatura

A busca foi realizada em 30 setembro de 2020, sem limitação de idioma, nas bases de dados eletrônicas Medline via PubMed, EMBASE, Scopus, LILACS, Web of Science, SciELO.org. Fizemos uma busca adicional na literatura cinza no Google Scholar, OpenGrey, ProQuest e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), além de uma busca manual na lista de referência dos estudos incluídos. Usamos os seguintes termos e estratégia de busca que foram adaptados às demais bases de dados: (aflatoxina* OR aflatoxina B1 OR aflatoxina B2 OR aflatoxina G1 OR aflatoxina G2 OR aflatoxina M1 OR aflatoxina Q1 OR TAFB1-N7-Gua OR AFB1-lisina OR aflatoxina B1-lisina OR afb1-lis OR aflatoxicol OR AFB1 OR AFB2 OR AFG1 OR AFG2 OR AFM1 OR AFM2 OR AFOH) AND (exposição OR contaminat* OR ocorrência) AND (argentina OR Brasil OR Brasil OR paragua* OR urugua* OR Venezuela OR Bolívia OR Chile OR Colômbia OR Equador OR Equador OR Guiana OR Guiana OR Peru OR Suriname). As estratégias de busca específicas para cada base de dados, e os resultados, estão disponíveis em Material Suplementar (Tabela S1). Adicionalmente foram feitas buscas em listas de

referências. A busca foi atualizada em janeiro de 2022.

2.3. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos seguindo os critérios estabelecidos. Critérios de inclusão: estudos observacionais com determinação de aflatoxinas em leite de origem animal e formulações infantis nos países do Mercosul (Argentina, Brasil, Paraguai, Uruguai, Venezuela) e países associados (Bolívia, Chile, Colômbia, Equador, Guiana, Peru, Suriname). Critérios de exclusão: estudos experimentais, como estudos de desenvolvimento de método com amostras artificialmente contaminadas, e estudos de toxicidade.

2.4. Seleção de estudos

Na primeira fase de triagem dos estudos, dois revisores (RRM e NSP), de forma independente, fizeram a leitura do título e resumo aplicando os critérios de elegibilidade. O consenso resolveu a maioria das divergências entre julgamentos individuais e houve a participação de um terceiro revisor quando a divergência se mantinha (ACSL). Na segunda fase, os dois revisores avaliaram os textos completos dos artigos para elegibilidade de inclusão, e as divergências também foram resolvidas por consenso ou, se mantida, com a participação do terceiro revisor. Os softwares Rryan (Ouzzani et al. 2016) e Zotero Versão 5.0.88.2020 (Zotero (versão 5.0.88.2020) 2020) foram usados para coletar referências, excluir duplicatas e realizar essas duas primeiras fases da revisão.

2.5. Extração de dados

Para os estudos selecionados, os seguintes dados dos estudos foram coletados: título, autor, ano de publicação, desenho do estudo, período de tempo estudado, local do estudo,

tamanho da amostra, características das amostras e resultados de interesse: prevalência de aflatoxinas (percentagem de positivos do número de amostras testadas) e concentração de aflatoxina em amostras de leite (média com desvio padrão (DP) entre as amostras positivas). Dois revisores (RRM e NSP) extraíram os dados de forma independente e compilaram em planilha do Microsoft Excel® (2013). Os dados coletados foram comparados e o consenso resolveu as divergências entre os revisores, com a participação do terceiro revisor (ACSL).

2.6. Avaliação qualidade metodológica

Dois revisores (ACSL e NSP), de forma independente, avaliaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos, usando uma versão adaptada do instrumento de avaliação crítica para relatórios de estudos de dados de prevalência do Joanna Briggs Institute (Munn et al. 2020). O consenso resolveu as divergências entre os revisores. Foi utilizada a ferramenta RobVis (McGuinness e Higgins 2021) para gerar as figuras de gráficos de "semáforos", dos julgamentos para cada estudo por nível de domínio, e gráficos de barras ponderadas da distribuição do julgamentos de risco de viés dentro de cada domínio.

2.7. Estratégia para sumarização de dados

Para sumarizar os dados, foi realizada uma análise descritiva dos resultados, focando na prevalência (% amostras positivas) e concentração de amostras de aflatoxina M1 (AFM1) em diferentes tipos de leite

Para sumarização quantitativa de dados de prevalência foram conduzidas três metanálises: considerando a prevalência geral de aflatoxina M1, independente da concentração

encontrada; considerando a prevalência de aflatoxina M1 em concentração superior ao limite máximo permitido pelo Mercosul (para leite em pó acima de 5,0 µg/kg, para leite fluido acima de 0,5 µg/kg e fórmula infantil as acima de 0,5 µg/kg); considerando a prevalência de aflatoxina M1 em concentração superior ao limite máximo permitido na União Europeia (0,05 µg/Kg em leite, 0,025 µg/Kg em fórmula e leite infantil). Em 1 estudo em que os dados foram apresentados somente em forma de gráficos e o valor não foi relatado, a prevalência foi extraída a partir do gráfico com a ferramenta *WebPlopDigitizer* (Rohatgi 2021).

As médias de concentração de aflatoxinas, e respectivos desvios padrão (DP), foram compiladas somente dos estudos elegíveis que apresentavam estes valores. Nos estudos em que a média não foi relatada, mas os dados estavam disponíveis, a média e DP foram calculados, considerando N o número de amostras positivas para AFM1 naquele estudo. Nos estudos em que foram realizadas análises sazonais, os valores foram inseridos conforme disponibilidade, média total ou média sazonal.

Os estudos individuais foram combinados na meta-análise utilizando o modelo de efeitos aleatórios proposto por Dersimonian-Laird, transformação logit e o método de variação inversa. De forma complementar, foram realizadas análises de subgrupo considerando os tipos de leites avaliados (leite fluido, leite em pó e fórmula infantil).

A heterogeneidade entre estudos foi analisada pela estatística tau-quadrado (τ^2) e a magnitude da heterogeneidade foi estimada pela estatística I-quadrado (I^2). De forma complementar, um teste de sensibilidade foi realizado com remoção de estudos com alto risco de viés. O viés de publicação foi avaliado em análises com mais de 10 estudos, por meio de

visualização do gráfico de funil e teste de Egger.

Todas as análises foram realizadas no programa R (versão 4.0 para Windows) (R Core Team 2020) usando os pacotes meta (Balduzzi, Rücker, e Schwarzer 2019) e metafor (Viechtbauer 2010) e reportadas com intervalos de confiança de 95% (IC95%).

2.8. Cálculo da Ingestão diária estimada

Ingestão diária estimada (IDE) de AFM1 foi calculada usando os dados disponíveis na literatura sobre o volume médio de consumo de leite nos países nos estudos (Marimón Sibaja et al. 2021; IALIMENTOS, 2021; GEMS/Food WHO 2021). Utilizaram-se as concentrações médias de AFM1 em leite em pó e fluido calculadas nessa revisão e se assumiu o peso corporal médio da população latino-americana igual a 68 Kg (Walpole et al. 2012). O IDE de AFM1 foi calculado com base na Equação:

$$IDE = \frac{\text{Conc AFM1} \times \text{consumo médio (Kg/dia)}}{\text{Peso corporal médio (Kg)}}$$

Legenda:

IDE= Ingestão diária estimada (ng/Kg peso/dia);

Concentração de AFM1 = Valor sumarizado da conc de AFM1 no leite em ng/kg;

Consumo médio diário = Consumo médio de leite pela população em kg/dia;

Peso corporal médio = Peso corporal médio estimado da população da América Latina.

3. Resultados e Discussão

3.1. Característica dos Estudos

Ao todo, 7698 referências foram identificadas nas principais bases de dados eletrônicas e literatura cinzenta. Na leitura de título e resumos foram selecionados 79 trabalhos e após a leitura

na íntegra dos textos foram incluídos 29 estudos. Em janeiro de 2022 foi realizada a atualização da busca nas mesmas bases de dados e, com a identificação de estudos através das listas de referências, foram adicionados mais 14 trabalhos, totalizando 43 estudos incluídos nesta Revisão Sistemática (Figura 1), com 4559 amostras de leite analisadas (3925 de leite fluido, 457 de leite em pó e 177 de fórmula infantil).

Do total de estudos, 41 estudaram leite e formulações infantis, e os outros dois apenas fórmulas infantis. Os dados de todos os trabalhos incluídos foram extraídos e suas informações compiladas na Tabela 1.

Conforme preconizado no Regulamento Técnico do Mercosul No. 25 de 2002 (MERCOSUL 2002), foi considerada a unidade de medida µg/kg, para as formas do leite líquidas e em pó, já que na legislação não há distinção, e considerada a densidade média do leite igual a 0,971 para compensar o volume/peso do líquido (Shundo et al. 2016).

O país de origem das amostras mais frequentes foi o Brasil (29 estudos), seguido por Argentina (5 estudos), Paraguai (3 estudos), Equador (2 estudos), Colômbia (2 estudos), Uruguai (1 estudo), Peru (1 estudo) e Venezuela (1 estudo), este último suspenso do Mercosul em 2016. Apenas 1 estudo (García Londoño et al. 2013) pesquisou amostras de mais de um país (Brasil e Argentina). Não foram encontrados trabalhos do Chile, Bolívia, Suriname e Guiana, países associados ao Mercosul, no período pesquisado.

Todos os trabalhos incluídos pesquisaram a presença de AFM1 em leites, por serem uma preocupação mundial devido ao seu potencial carcinogênico à saúde humana (Silva et al. 2015), mas Becker-Algeri et al. (2020), Scaglioni et al. (2014) e Gonçalves et al. (2018) também verificaram no leite a presença de AFB1, encontrando

concentração variando de 1,39 a 8,8 µg/L e 0,690 a 1,476 µg/L e 0,04 a 0,15 µg/L, respectivamente nos trabalhos. As aflatoxina G1, G2, B2 e M2 apenas foram pesquisadas por Sartori et al. (2015). Entretanto, em todas as amostras somente se detectaram a presença de AFM1 e AFM2, está sendo detectada em leites UHT (*Ultra-High Temperature*) e em leite em pó integral, encontrando concentrações maiores que 0,08 e 0,009 µg/kg, respectivamente. Acredita-se que essa micotoxina seja oriunda da aflatoxina B2 (AFB2) no processo de metabolização no organismo animal, à semelhança da AFM1, ou que seja derivada da própria AFM1 (Camarillo et al. 2018).

Em relação às amostras mais estudadas nos 43 artigos incluídos, o leite fluido foi o mais analisado, seguido pelo leite em pó e fórmula infantil. Entre as amostras de leite fluido, o tipo cru foi o mais estudado pelos autores, seguido pelo leite UHT e o pasteurizado presentes em 13 e 12 trabalhos, respectivamente. Dentre as amostras de leite fluido, o tipo cru foi o mais estudado pelos autores. O leite cru, também conhecido como *in natura*, não passa por qualquer tipo de tratamento térmico, estando mais susceptível à contaminação por AFM1 e outras impurezas. É a amostra utilizada para estimar a exposição dos animais a AFB1, já que após a ingestão de rações ou outros alimentos contaminados com aflatoxina, esses animais secretam no leite cerca de 0,03 a 6,2% na forma de AFM1 (Pereira et al. 2005).

Esta revisão sistemática não encontrou estudos recentes em leite de outra origem animal, sendo somente o da vaca o único avaliado em todos os trabalhos. Tal dado indica a necessidade de novas pesquisas para avaliar a prevalência das aflatoxinas em leites de outros animais, os quais também são consumidos por humanos.

As cromatografias foram o método mais utilizado nos estudos para determinação de aflatoxinas (27 estudos), com destaque para a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de fluorescência (HPLC-FLD) (13 estudos), que é o método oficial da *Association of Official Analytical Chemists* (AOAC) para determinação de AFM1 em leite (Michlig et al. 2015). O HPLC com detecção por espectrometria de massas (HPLC-MS) foi usado em 1 estudo. Também foram empregadas a Cromatografia Líquida (LC), em 6 estudos, e a cromatografia líquida de ultra-alta eficiência (UHPLC) em 6 estudos.

Entre os detectores para todas as cromatografias o mais usado foi o detector de fluorescência (FLD), em 21 estudos, e a espectrometria de massas simples ou em tandem em 6 estudos. A UHPLC acoplada a espectrometria de massas em tandem (UHPLC-MS/MS) aplicada em dois estudos (Michlig et al. 2016; Sartori et al. 2015) está se tornando uma técnica importante para as análises de micotoxinas por seus maiores níveis de certeza e menores limites de detecção e quantificação (Michlig et al. 2015).

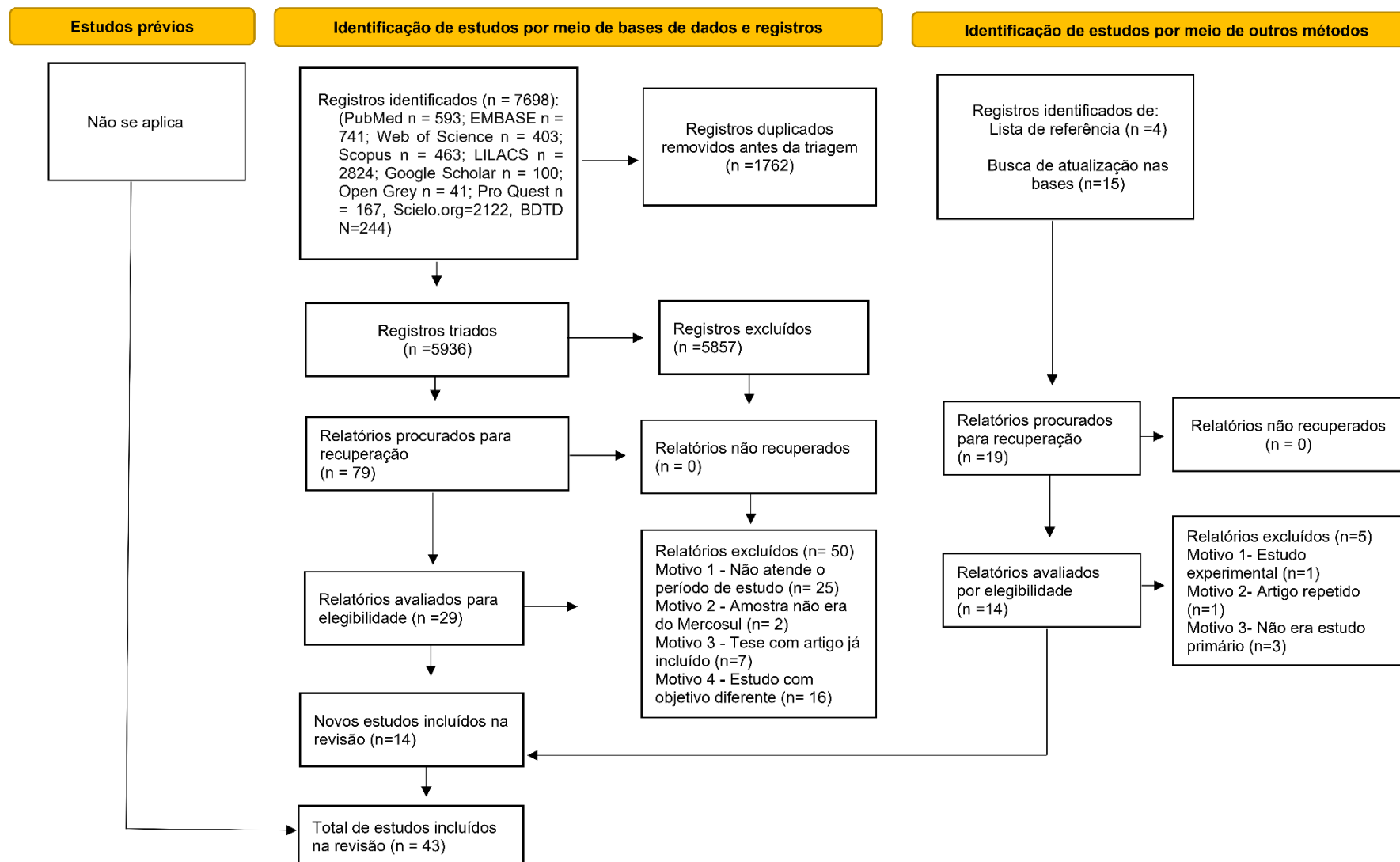




Tabela 1- Características principais dos artigos incluídos.

Referência	Ano Coleta	País	Tipo de Amostra (N)	Método de Quantificação	N Positivos/ Amostras	N Positivos Mercosul	N Positivos UE	Faixa de Valores Encontrados	Concentração de AFM1 Média±DP (µg/kg)	LOD e LOQ do método (µg/kg)
Alonso et al. 2010 (Alonso et al. 2010)	2010	Argentina	Leite cru	LC-MS/MS	60/94	0	10	Ndec-0,07	0,028±0,015	0,01; 0,04
Alvarado 2014 (Alvarado 2014)	NI	Equador	Leite cru	ELISA	0/88	0	0	-	-	NI
Mendoza de Arbo et al., 2020 (Mendoza de Arbo et al. 2020)	2015-2016	Paraguai	Leite pasteurizado	ELISA	45/45 (verão)	0	16	0,028 (RIC)	0,042 (mediana)	NI
					45/45 (inverno)	0	35	0,040 (RIC)	0,066 (mediana)	NI
Arrúa et al., 2021 (Arrúa et al. 2021)	2018	Paraguai	Fórmula infantil líquida	ELISA	18/18	0	0	0,022-0,045	NI	0,018; NI
			Fórmula infantil em pó ^a		91/91	0	91	0,51-2,1	NI	0,252; NI
Arrúa et al., 2021 (Arrúa et al. 2021)	2019	Paraguai	Sachê de leite integral ^a	ELISA	23/23	0	7	0,0298-0,073	0,046±11,4	0,025; 0,018
			Sachê de leite semidesnatado ^a		9/9	0	1	0,0272-0,057	0,040±8,65	0,025; 0,018
			Leite integral		29/29	0	3	0,0273-0,058	0,034±7,71	0,025; 0,018
			Leite enriquecido		12/12	0	1	0,0264-0,035	0,035±7,23	0,025; 0,018
			Leite em pó ^a		0/4	0	0	-	-	0,10; NI
Becker et al., 2010 (Becker et al. 2010)	2010	Brasil	Leite cru	Fluorimetria	1/6	0	0	0,25	0,25±NI	0,10; NI
			Leite pasteurizado		1/5	0	0	0,12	0,12±NI	0,10; NI
			Leite UHT		1/5	0	0	0,12	0,12±NI	0,10; NI
			Leite integral (PR)		5/35	5	5	0,53-4,62	NI	0,09; 0,33
			Leite Semidesnatado (PR)		2/24	0	2	0,30-0,48	0,39±0,12	0,09; 0,33
Becker-Algeri et al., 2020 (Becker-Algeri et al. 2020)	2012-2014	Brasil	Leite UHT desnatado (PR)	UHPLC-FLD	2/30	1	2	0,32-0,54	0,43±0,15	0,09; 0,33
			Leite integral (SC)		11/35 (M1)	9 (M1)	NI	0,34-0,93 (M1)	NI (M1)	0,09; 0,33 (M1)
			Leite UHT (SC)		2/35 (B1)	2 (B1)	NI	1,39-1,62 (B1)	1,5±0,16 (B1)	0,15; 0,5 (B1)
			Semidesnatado (SC)		2/24	0	NI	0,34-0,42	0,38±0,05	0,09; 0,33
			Leite integral (RS)		8/23 (M1)	1 (M1)	NI	0,33-0,51 (M1)	NI	0,09; 0,33 (M1)
			Leite semidesnatado (RS)		5/23 (B1)	5 (B1)	NI	1,69-8,8 (B1)	NI	0,15; 0,5 (B1)
			Leite UHT desnatado (RS)		0/23	0	0	-	-	0,09; 0,33
					0/14	0	0	-	-	0,09; 0,33
					0/20	0	0	-	-	0,09; 0,33
Capelli et al., 2019 (Capelli, Suárez, e Santos 2019)	2019	Uruguai	Leite	ELISA	18/18	0	2	0,005-0,08	NI	NI
Conteçotto et al., 2021 (Conteçotto et al. 2021)	2019	Brasil	Leite UHT	HPLC-FLD	6/14	2	6	0,17-0,56	NI	0,01; 0,05
			Leite em pó		1/5	0	1	1,02	1,02±NI	0,01; 0,05
			Fórmula Infantil		1/11	0	1	0,32	0,32±NI	0,01; 0,05
			Leite UHT do mercado		9/20	1	20	0,15-0,52	NI	0,01; 0,05
			Leite em pó do mercado		0/5	0	0	-	-	0,01; 0,05
			Fórmula infantil do mercado		0/5	0	0	-	-	0,01; 0,05
Costamagna et al., 2018 (Costamagna, 2018)	2016-2017	Argentina	Leite cru	ELISA	53/68	0	10	NI	0,017±0,018	NI



Ciências da Saúde

Gaggiotti, e Signorini 2018]										
Costamagna et al., 2019 (Costamagna et al. 2019)	2016	Argentina	Leite cru	ELISA	28/36	0	2	0,003-0,064	0,014±NI	0,05; NI
Oliveira et al., 2013 (C. P. de Oliveira et al. 2013)	2009	Brasil	Leite UHT	HPLC-FLD	23/75	23	23	1-4,1	NI	0,15; NI
Referência	Ano Coleta	País	Tipo de Amostra (N)	Método de Quantificação	N Positivos/ Amostras	N Positivos Mercosul	N Positivos EU	Faixa de Valores Encontrados	Concentração de AFM1 Média±DP (µg/kg)	LOD e LOQ do método (µg/kg)
Dos Santos et al., 2016 (J. dos Santos et al. 2016)	2010-2011	Brasil	Leite cru convencional	ELISA	25/26	0	2	Ndetec-0,068	0,017±0,016	0,005; NI
			Leite cru orgânico		22/28	0	4	Ndetec- 0,063	0,023±0,019	0,005; NI
			Leite pasteurizado convencional		8/15	0	NI	Ndetec- 0,064	0,021±0,02	0,005; NI
			Leite pasteurizado orgânico		8/15	0	NI	Ndetec-0,061	0,015±0,019	0,005; NI
Sifuentes dos Santos et al., 2015 (Sifuentes dos Santos et al. 2015)	2014	Brasil	Leite pasteurizado	ELISA	7/7	0	0	0,01-0,03	0,02±0,01	0,005; NI
			Leite UHT		28/28	0	5	0,01-0,08	0,04±0,02	0,005; NI
			Leite em pó ^a		7/7	0	3	0,33-0,81	0,61±0,18	0,005; NI
Fragoso et al., 2011 (Fragoso et al. 2011)	NI	Colômbia	Leite cru	HPLC-FLD	14/30	0	2	0,01-0,16	0,031±0,04	NI; 0,05
Frey et al., 2021 (Frey, Rosim, e Oliveira 2021)	2019-2020	Brasil	Leite grau A	UHPLC-MS	4/32	0	0	0,015-0,021	0,019±NI	0,005; 0,015
			Leite pasteurizado		1/4	0	0	0,032	0,032±NI	0,005; 0,015
			Leite UHT		6/32	0	1	0,015-0,227	0,093±NI	0,005; 0,015
Gonçalves et al., 2021 (B. L. Gonçalves et al. 2021)	2018	Brasil	Leite cru	LC-FLD	11/28	0	1	NI	0,028±0,009	0,0025; 0,008
			Leite pasteurizado		15/28	0	2	NI	0,023±0,006	0,0025; 0,008
Gonçalves et al., 2018 (K. D. Gonçalves et al. 2018)	2016-2017	Brasil	Leite desnatado fluido	HPLC-FLD	7/11	5	NI	0,04-1,05(M1) 0,04-0,6 (B1)	NI	0,013; 0,04 0,60; 0,1
			Leite em pó infantil ^a		0/3	0	0	-	-	0,013; 0,04 0,60; 0,1
			Leite em pó integral ^a		6/10	0	6	0,088-2,8 (M1)	NI	0,013; 0,04 0,60; 0,1
			Leite integral fluido		19/26	10	19 (M1)	0,06-3,67 (M1) 0,04-0,15 (B1)	NI	0,013; 0,04 0,60; 0,1
			Leite fluido semidesnatado		9/12	5	9	0,09-1,4 (M1)	NI	0,013; 0,04 0,60; 0,1
Gonçalves et al., 2017 (L. Gonçalves et al. 2017)	2014-2015	Brasil	Leite cru	UHPLC-FLD	52/52	21	31	0,09-3,385	NI	0,09; NI
Iha et al., 2013 (Iha et al. 2013)	2010	Brasil	Fórmula infantil em pó ^{a b}	LC-FLD	0/7	0	0	-	-	0,003; 0,008
			Leite integral com aditivos, leite desnatado com aditivo e leite parcialmente desnatado com aditivo ^{a b}		13/17	0	NI	0,009-0,061	NI	0,003; 0,008
			Leite integral em pó e desnatado ^a		12/12	0	NI	0,02—0,76	NI	0,003; 0,008
			Leite pasteurizado		26/30	0	NI	0,009-0,437	NI	0,003; 0,008



Ciências da Saúde

			Leite UHT		13/17	0	NI	0,008-0,215	NI	0,003; 0,008
Ishikawa et al., 2016 (Ishikawa et al. 2016)	2013	Brasil	Leite em pó	HPLC-FLD	5/9	0	3	Ndetec-0,046	0,024 ± 0,01	0,003; 0,016
Jager et al., 2013 (A. V. Jager et al. 2013)	2011-2012	Brasil	Leite em pó ^a	HPLC-FLD	2/4	0	0	0,5-0,81	0,65± 0,22	0,075; 0,25
			Leite líquido		26/65	0	0	0,009-0,069	0,03± 0,02	0,075; 0,25
Jager et al., 2016 (A. Jager et al. 2016)	2011-2012	Brasil	Leite em pó ^a (junho)	HPLC-FLD	1/2	0	0	0,5	0,5± NI	0,0025; 0,0080
			Leite em pó ^a (setembro)		1/2	0	1	0,81	0,81± NI	0,0025; 0,0080
			Leite líquido (junho)		12/19	NI	NI	NI	0,037± 0,018	0,0025; 0,0080
			Leite líquido (setembro)		6/17	NI	NI	NI	0,018± 0,003	0,0025; 0,0080
			Leite líquido (dezembro)		5/16	NI	NI	NI	0,012± 0,004	0,0025; 0,0080
			Leite líquido (março)		3/13	NI	NI	NI	0,015± 0,002	0,0025; 0,0080
Referência	Ano Coleta	País	Tipo de Amostra (N)	Método de Quantificação	N Positivos/ Amostras	N Positivos Mercosul	N Positivos UE	Faixa de Valores Encontrados	Conc. de AFM1 Média±DP (µg/kg)	LOD e LOQ do método (µg/kg)
García Londoño et al., 2013 (García Londoño et al. 2013)	2012	Brasil	Leite em pó integral ^a	HPLC-FLD	7/7	0	9	0,14-0,74	0,40±0,236	0,03; 0,10
		Argentina	Leite em pó desnatado ^a		9/9	0	1	0,22-0,92	0,50±0,24	0,03; 0,10
			Leite em pó infantil em fórmula ^{a,b}		1/1	0	5	0,32	0,32±NI	0,03; 0,10
			Leite em pó integral ^a		13/13	0	13	0,10-0,88	0,35±0,244	0,03; 0,10
Medina et al., 2014 (Medina et al. 2014)	NI	Venezuela	Leite cru	ELISA	30/30	0	0	0,003-0,03	0,008±NI	NI
			Leite pasteurizado		30/30	0	0	0,006-0,037	0,013±NI	NI
Michlig et al., 2016 (Michlig et al. 2016)	2012-2013	Argentina	Leite cru	UHPLC-MS/MS	62/160	0	12	0,003-0,293	0,037±NI	0,001; 0,003
Morais, 2019 (Morais 2019)	2019	Brasil	Leite UHT desnatado	LC-FLD	6/30	0	6	0,16-0,18	NI	0,03; 0,12
Navarro, 2011 (Navarro 2011)	2010	Brasil	Leite líquido	ELISA	56/60	0	6	0,045-0,442	0,206±0,107	NI
Oliveira et. al., 2010 (C. A. F. Oliveira et al. 2010)	2005-2006	Brasil	Leite cru	LC-FLD	11/30	1	2	0,010-0,645	0,144±NI	NI/0,010
Oliveira, 2010 (M. S. Oliveira 2010)	2008-2010	Brasil	Leite cru	HPLC-MS	13/23	NI	1	0,01-0,60	0,02±NI	0,003; 0,007
			Leite pasteurizado		19/21	NI	11		0,09±NI	0,003; 0,007
			Leite UHT		79/79	NI	45		0,08±NI	0,003; 0,007
			Leite em pó ^a		50/50	0	49	0,06-1,58	0,54±NI	0,003; 0,125
Picinin et al., 2013 (Picinin et al. 2013)	2009-2010	Brasil	Leite cru	HPLC-FLD	129/129	0	18	0,0002-0,1057	0,0195±0,0021	0,0001; 0,0002
Puga-Torres et al., 2020 (Puga-Torres et al. 2020)	2019	Equador	Leite cru	LFIA-Biosensor	209/209	4	124	0,023-0,751	0,077±NI	0,025; NI
Ramos et. al., 2016 (C. Ramos et al. 2016)	2009-2010	Brasil	Leite líquido	ELISA	57/88	4	57	0,091-1,237	0,2594±0,165	0,2; NI
Salazar et al., 2021 (Salazar et al. 2021)	2018-2019	Peru	Leite cru	LFIA-Biosensor	86/529	0	86	0-0,087	0,064±NI	NI
Santili et al., 2015 (Santili et al. 2015)	2009-2010	Brasil	Leite cru	HPLC-FLD	334/635	3	64	0,012-0,725	0,021±0,06	0,003; 0,01 µg/kg
Santos et al., 2014 (A. L. Santos et al. 2014)	2010-2011	Brasil	Leite bovino pasteurizado	ELISA	0/82	0	0	0	0	0,05; NI
	2014	Brasil	Leite UHT	UHPLC-MS/MS	11/16 (M1)	0	0	0,005-0,042 (M1)	0,032±NI (M1)	0,005; 0,017 (M1)



Ciências da Saúde

Sartori et al., 2015 (Sartori et al. 2015)			Leite em pó integral ^a		3/16 (M2)			NI (M2)	NI (M2)	0,009; 0,029 (M2)
					53/72 (M1)	0	NI	0,08-1,19 (M1)	0,47±NI (M1)	0,08; 0,25 (M1)
					17/72 (M2)			NI (M2)	NI (M2)	0,08; 0,26 (M2)
			Leite UHT		10/15 (M1)	10 (M1)		NI	1,168 ±NI (M1)	0,09; 0,25 (M1)
					2/15 (B1)	2 (B1)			0,690 ±NI (B1)	0,2; 0,5 (B1)
			Leite pasteurizado		7/12 (M1)	10 (M1)	7 (M1)	NI	0,884 ±NI (M1)	0,09; 0,25 (M1)
					5/12 (B1)	2 (B1)			1,476 ±NI (B1)	0,2; 0,5 (B1)
Scaglioni et al., 2014 (Scaglioni et al. 2014)	2012	Brasil	Leite em pó ^a	UHPLC-FLD	0/3	0	0	-	-	0,09; 0,25 (M1)
										0,2; 0,5 (B1)
			Leite cru		2/7	2	2	NI	0,835±NI	0,09; 0,25 (M1)
										0,2; 0,5 (B1)
			Leite concentrado		2/3	2	2	NI	1,718±NI	0,09; 0,25 (M1)
										0,2; 0,5 (B1)
Shundo et al., 2016 (Luzia Shundo et al. 2016)	2010	Brasil	Leite em pó ^a	HPLC-FLD	78/91	0	16	0,03-1,21	NI	0,03; 0,08
			Leite pasteurizado		26/41	0	0	NI-0,05	NI	0,003; 0,008
			Leite UHT		105/125	0	7	0,003-0,12	NI	0,003; 0,008
Referência	Ano Coleta	País	Tipo de Amostra (N)	Método de Quantificação	N Positivos/ Amostras	N Positivos Mercosul	N Positivos UE	Faixa de Valores Encontrados	Conc. de AFM1 Média±DP (µg/kg)	LOD e LOQ do método (µg/kg)
			Leite em pó desnatado ^a		6/6	0	6	0,46-1,03	0,75±7,1	0,038; 0,125
			Leite infantil em fórmula ^a		6/6	0	NI	0,2-0,34	0,25±15	0,038; 0,125
			^b							
Sibaja et al., 2019 (Sibaja et al. 2019)	2017-2018	Colômbia	Leite em pó integral ^a	HPLC-FLD	30/30	0	30	0,35-1,19	0,6±11	0,038; 0,125
			Leite em pó semidesnatado sem lactose ^a		9/9	0	9	0,33-1,18	0,7±10	0,038; 0,125
Silva et al., 2015 (Silva et al. 2015)	2011-2012	Brasil	Leite UHT	HPLC-FLD	133/152	0	4	0,0018-0,121	0,0196±NI	0,0000156; 0,0000156
			Produtos à base de leite ^a		4/12	0	2	0,013-0,067	0,035±0,023	0,00625; 0,0125
Tonon et al., 2018 (Tonon, GD, e VM 2018)	2018	Brasil	Fórmula infantil ^a	LC-MS/MS	3/12	0	0	0,014-0,017	0,015±0,001	0,00625; 0,0125
			Fórmula de acompanhamento ^a ^b		0/14	0	0	-	-	0,00625; 0,0125
Venâncio et al., 2019 (Venâncio et al. 2019)	2012-2014	Brasil	Leite cru	ELISA	35/40	0	0	NI	0,0166±NI	0,006; NI

^aLeite na forma em pó; ^bBebidas à base de leite; UE-União Européia; NI- Não informado pelo autor; LOD- Limite de detecção; LOQ- Limite de quantificação; DP – Desvio padrão; RIC- Rango Intercuartil; LC-MS/MS- Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas; LC-FLD- Cromatografia Líquida Acoplada ao Detector de Fluorescência; ELISA- Ensaio Imunoenzimático; UHPLC-FLD-Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência Acoplada ao Detector de Fluorescência; UHPLC-MS/MS Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência Acoplada à Espectrometria de Massas; HPLC-FLD – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada ao Detector de Fluorescência; HPLC-MS– Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acolada à Espectrometria de Massas; LFIA- Teste Imunocromatográfico de Fluxo Lateral.



Embora as cromatografias sejam métodos de alto custo, elas apresentam muitas vantagens analíticas como alto grau de precisão, boa reprodutibilidade e ótimos limite de detecção, em concentrações de até ppt (parte por trilhão) para micotoxinas (Xie, Chen, e Ying 2016 ; Frizzarin e Duarte 2012), e particularmente para AFM1 (Michlig et al. 2015), pelo que foram muito usadas nestes trabalhos realizados majoritariamente em instituições de pesquisa.

O teste imunoenzimático ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) foi o segundo método mais empregado (14 estudos) e principalmente nas amostras de leite fluido. O ELISA usa uma enzima como marcador e é baseado na mudança de cor após a reação entre antígeno e anticorpo. A alta frequência do ELISA pode ser justificada devido sua rapidez, baixo custo, simplicidade de execução e alta sensibilidade (Matabaro et al. 2017). É um método aprovado pela AOAC e recomendado pela *World Health Organization* (WHO) e pela *Food and Agriculture Organization* (FAO) para a triagem de AFM1 em leite e derivados, porém devido sua desvantagem quanto à baixa reprodutibilidade, baixa especificidade com alta incidência de resultados falso-positivos os resultados deveriam ser confirmados por método alternativo (Frizzarin e Duarte 2012), por exemplo as cromatografias.

Becker et al. (2010) utilizou a Fluorimetria para as análises, seguindo a metodologia n.991.31 (AOAC, 2000), adaptando kits com colunas de imunoafinidade para os processos de extração/purificação das amostras, conseguindo limite de detecção de 0,10 µg/kg, mas não informando sobre o limite de quantificação. Nestas condições o

método estaria adequado a avaliar as amostras à luz da legislação do Mercosul, porém não adequado para os limites preconizados pela União Europeia, já que o valor preconizado por essa legislação é de até 0,05 µg/kg para amostras de leite fluido e em pó (Commission Regulation (EU) 2006).

Dois estudos empregaram os chamados "testes de tira imunocromatográfica", "testes de tira reagente" ou "testes cromatográficos de fluxo lateral" (*lateral flow immunoassay - LFIA*), que não necessitam reagentes ou instrumentação, onde a tira tem um marcador específico para o analito de interesse e tem a vantagem de ser rápido e não necessitar pré-tratamentos da amostra.

Matabaro et al. revisaram os métodos de imunoenaios para detecção rápida de AFM1 em leite e produtos lácteos e destacam que o LFIA em 1 etapa (*one-step method*) tem sido aperfeiçoado, com desenvolvimento de tiras reativas que podem chegar a ter acurácia e sensibilidade comparadas até a métodos cromatográficos, mas necessitando melhorias em relação à redução do efeito matriz e incrustação (Matabaro et al. 2017).

O LFIA em 2 etapas (*two-step method*) tem sido desenvolvido, com uma etapa quantitativa em equipamentos com dispositivos de leitura, biossensores, imunosensores ópticos ou eletrônicos, entre outros que, mantendo a praticidade, simplicidade e rapidez, vem aumentando a confiabilidade das análises, permitindo a realização do monitoramento das amostras em campo. Este método, LFIA com biossensor, foi utilizado por 2 estudos: Puga-Torres et al (2020) analisaram 209 amostras de leite

cru no Equador e Salazar et. al. (2021) esudaram 529 amostras de leite cru no Peru.

3.2. Avaliação qualidade metodológica

O resultado da avaliação da qualidade metodológica de cada estudo está apresentado na Figura 2. O julgamento do risco de viés de cada estudo (Figura 2A) apresenta as respostas "sim" (*Low Risk* - verde), "não" (*High Risk* - vermelho) e "não claro" (*Unclear* - amarelo) para cada uma das perguntas aplicadas para avaliação: O quadro amostral foi adequado para abordar a população-alvo? As amostras do estudo foram coletadas de forma adequada? O tamanho da amostra foi adequado? As amostras do estudo e o cenário foram descritos em detalhes? Foram utilizados métodos válidos para a quantificação da substância? A substância foi medida de forma padrão e confiável para todas as amostras? Houve análise estatística apropriada? A sumarização do risco de viés dos estudos (*Overall*) foi estabelecido como Baixo (*Low*), Moderado (*Moderate*) ou Alto (*High*) de acordo com o desempenho no conjunto das questões (Figura 2B).

O risco de viés foi considerado alto em 9 estudos, moderado em 20 e baixo em 14 estudos. As perguntas que apresentaram maior percentual de risco de viés alto foram sobre a validade do método usado na quantificação e se foi realizada apropriada análise estatística. Muitos estudos aplicaram para quantificação técnicas que analiticamente são recomendadas para triagem de AFM1 em leite, como ELISA e LFIA, ou não apresentavam apropriadamente as médias de

concentração, seu desvio padrão, concentração mínimas e máximas ou outros detalhes para compreensão das análises realizadas.

Menos de 25% dos estudos apresentou detalhes do cálculo de tamanho de amostra e do procedimento de amostragem, com uso de abordagem probabilística. Os demais, grande maioria, não foram claros quanto a este item o que não permitiu a avaliação de sua adequação e, por isso, receberam avaliação de risco moderado no item, ou descreveram amostragem não-probabilística recebendo avaliação de alto risco de viés nestes itens.

Assim, na avaliação geral observou-se que somente 1/3 dos estudos foram considerados com risco de viés baixo para os objetivos desta revisão sistemática, uma vez que mesmo determinando a prevalência de amostras positivas para aflatoxinas não foram desenhados, do ponto de vista epidemiológico, para a extrapolação ampla dos resultados. O desempenho geral nesta avaliação geral orientou a análise de sensibilidade na metanálise dos dados de prevalência e de concentração de AFM1, quando foram testados os resultados retirando das análises aqueles estudos com alto risco de viés.

O detalhamento da adaptação realizada no instrumento de avaliação crítica para relatórios de estudos de dados de prevalência do Joanna Briggs Institute (Munn et al. 2020), para utilização nesta avaliação, está disponível em Material Suplementar deste artigo.

3.3. Síntese dos Resultados

O leite é um produto economicamente importante na maioria

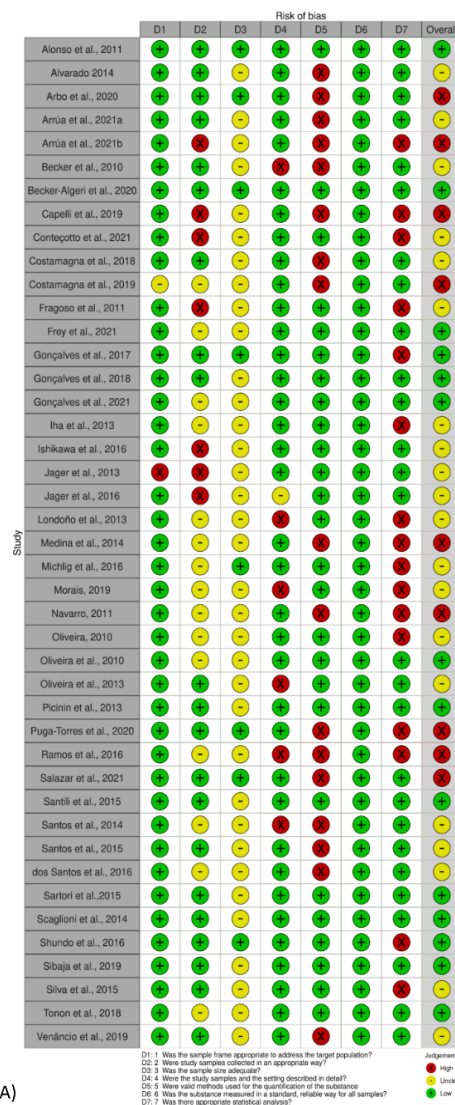
dos países, e a produção mundial em 2022 foi de cerca de 549.356 mil toneladas de leite de vaca (CONAB 2022). Porém, só cerca de 7% do total é comercializado internacionalmente, sendo a principal forma comercializada o leite em pó, embora também os queijos e manteigas sejam relevantes neste comércio (Zoccal e Gomes 2022). O preço médio no mercado internacional das commodities na América do Sul foi para o leite em pó integral 3.725,00 dólares/tonelada e para o leite em pó desnatado 3.500,00 dólares/tonelada.

A qualidade do leite é fundamental para sua aceitabilidade nos mercados internos e externos, e entre as conformidades exigidas está o atendimento aos limites máximos permitidos de aflatoxinas estabelecidos pelas autoridades sanitárias nacionais e de blocos econômicos organizados, como o Mercosul e a União Europeia. Por isso, a importância de se conhecer a prevalência da ocorrência de aflatoxinas no leite e as concentrações nos produtos contaminados.

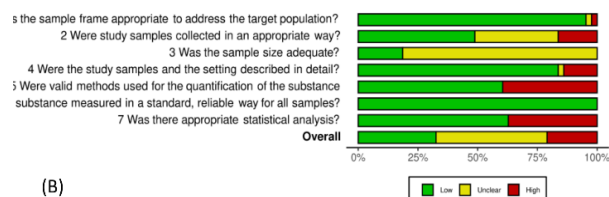
A metanálise é uma análise estatística que permite a integração dos achados de estudos individuais, com a vantagem de aumentar a precisão da informação, pois o somatório dos tamanhos amostrais dos estudos individuais contribuem para a determinação da estimativa-resumo (Reis et al. 2021).

3.3.1. Prevalência de AFM1 em leite

A prevalência geral encontrada da presença de AFM1 em leite, agregando um total de 4559 amostras, independente da concentração, foi de 69% (IC95%: 55-80), com alta heterogeneidade entre as estimativas ($I^2=94\%$).



(A)



(B)

Figura 2: Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo julgamento dos autores. (A) Resultado dos estudos individuais por domínio analisado. (B) Sumário da distribuição dos estudos incluídos por domínio analisado, em percentagem do risco de viés apresentado.



As análises de subgrupo revelaram uma prevalência de 68% (95%IC: 51-81) no leite fluido (3925 amostras), 76% (95%IC: 14-90) no leite em pó (457 amostras), e 54% (95%IC: 48-91) na fórmula infantil (177 amostras) (Figura 3A). Após análise de sensibilidade com remoção de estudos com alto risco de viés, a prevalência de AFM1 independente da concentração foi de 60% (95%IC: 46-72), com alta heterogeneidade entre as estimativas ($I^2=92\%$) (Figura 3B), havendo uma alteração relevante apenas na estimativa do leite fluido que baixou para 56%, (95%IC: 38- 72).

Marimón Sibaja et al. (2021) encontraram prevalência semelhante, de 67% de AFM1 (0.001–23.10 $\mu\text{g/kg}$) em leite em países latino-americanos, revisando estudos entre 2003-2018. Entretanto, uma menor prevalência encontrada em nossa revisão (56%), com dados de 2010-2022, pode indicar que o esforço conjunto no sentido de controle de aflatoxinas em alimentos e em produtos para ração animal nos países do Mercosul podem estar sendo efetivos, com a redução das amostras positivas.

Entretanto, ao considerar apenas amostras com AFM1 em concentrações maiores do que a permitida pelos países do Mercosul, observou-se uma prevalência de apenas 2% (IC95%: 2-4) e alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=84\%$). As análises de subgrupo revelaram uma prevalência de 2% (IC95%: 1-4) nas amostras de leite fluido, e 0% nas amostras de leite em pó e fórmula infantil (Figura 4A). Após teste de sensibilidade, a prevalência foi de 3% (IC95%: 2-5), com alta heterogeneidade ($I^2=84\%$) (Figura 4B).

Considerando apenas amostras com AFM1 em concentrações maiores do que a permitida pelos países da União

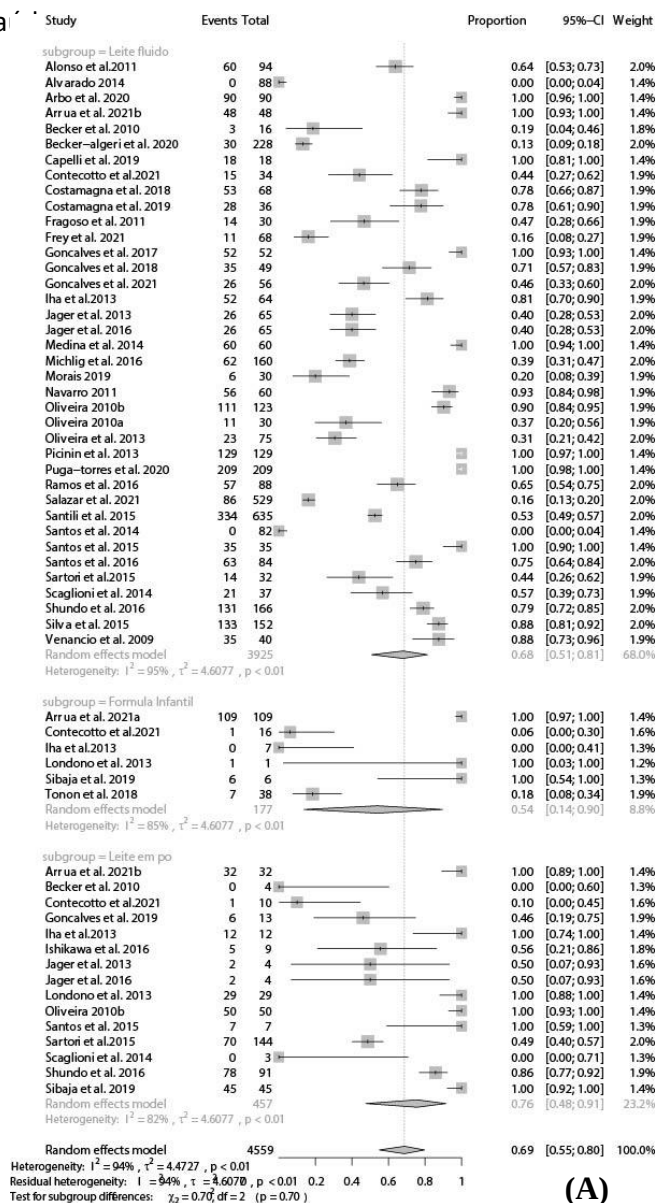
Europeia, observou-se uma prevalência de 18% (IC95%: 12-27) e alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=93\%$). As análises de subgrupo revelaram uma prevalência de 13% (IC95%: 1-4) nas amostras de leite fluido, 25% (IC95%: 4-73) nas amostras de leite em pó e 46% (IC95%: 21-73) nas amostras de fórmula infantil (Figura 5A). Após teste de sensibilidade, não houve grande mudança na estimativa pois a prevalência foi de 17% (IC95%: 10-28), com alta heterogeneidade ($I^2=92\%$) (Figura 5B).

A produção de leite na América do Sul está crescendo nos últimos anos, e o Brasil é o país que lidera essa produção, seguido por Argentina, Colômbia e Uruguai (Siqueira e Carvalho 2013). Entretanto, o leite brasileiro ainda se faz pouco presente internacionalmente, é pouco exportado e é considerado até mesmo deficitário, devido a qualidade e baixa escala da produção para exportação (Milanez et al. 2018). Assim, sua produção é majoritariamente para consumo interno.

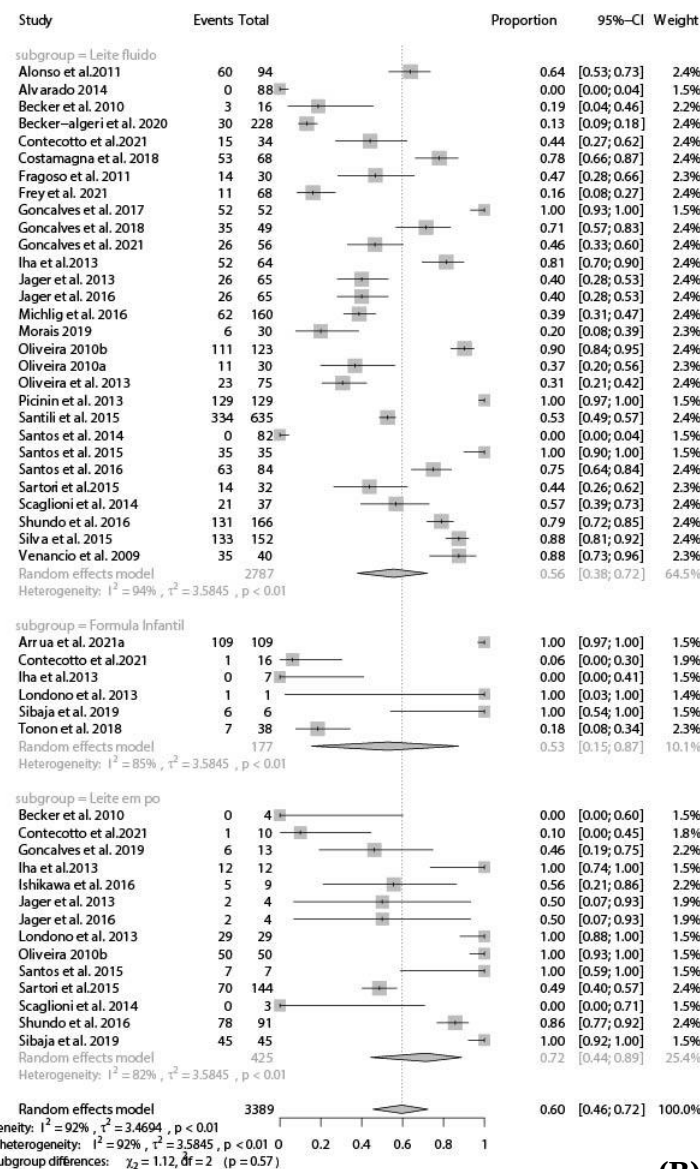
A presença de AFM1 em quase todas as amostras estudadas pelo Brasil e demais países do Mercosul seria um motivo para que a União Europeia tomasse medidas restritivas quanto a exportação dos produtos lácteos destes países, já que aquele bloco preconiza limite de até 0,05 $\mu\text{g/kg}$ em qualquer tipo de leite (Oliveira et al. 2010), muito abaixo do estabelecido no Mercosul.



Ciências da Saúde



(A)



(B)



Ciências da Saúde

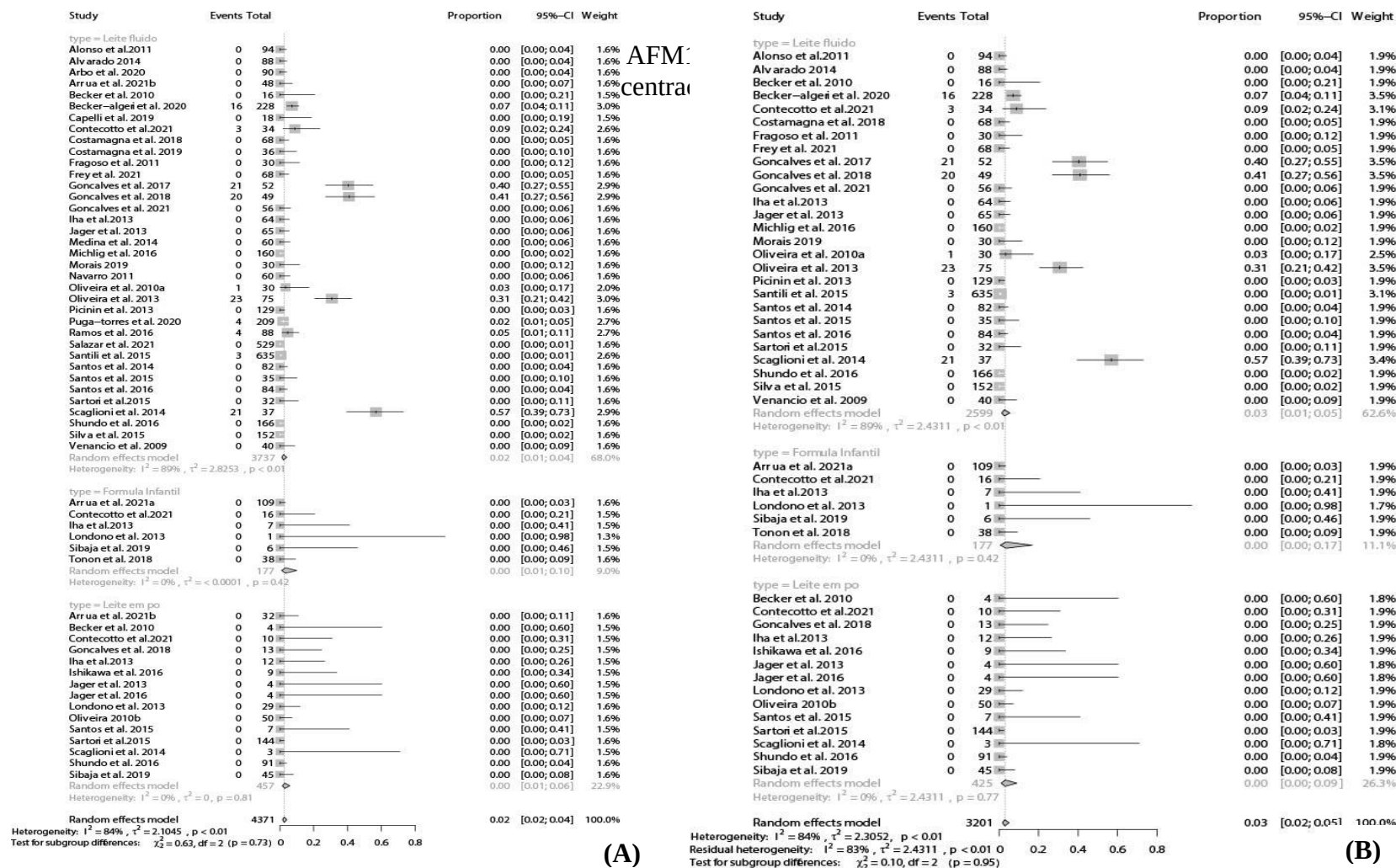


Figura 4. (A) Metanálise da prevalência de AFM1 em concentrações maiores do que a permitida pelos países do Mercosul. (B) Análise de sensibilidade da prevalência de AFM1 em concentrações maiores do que a permitida pelos países do Mercosul.

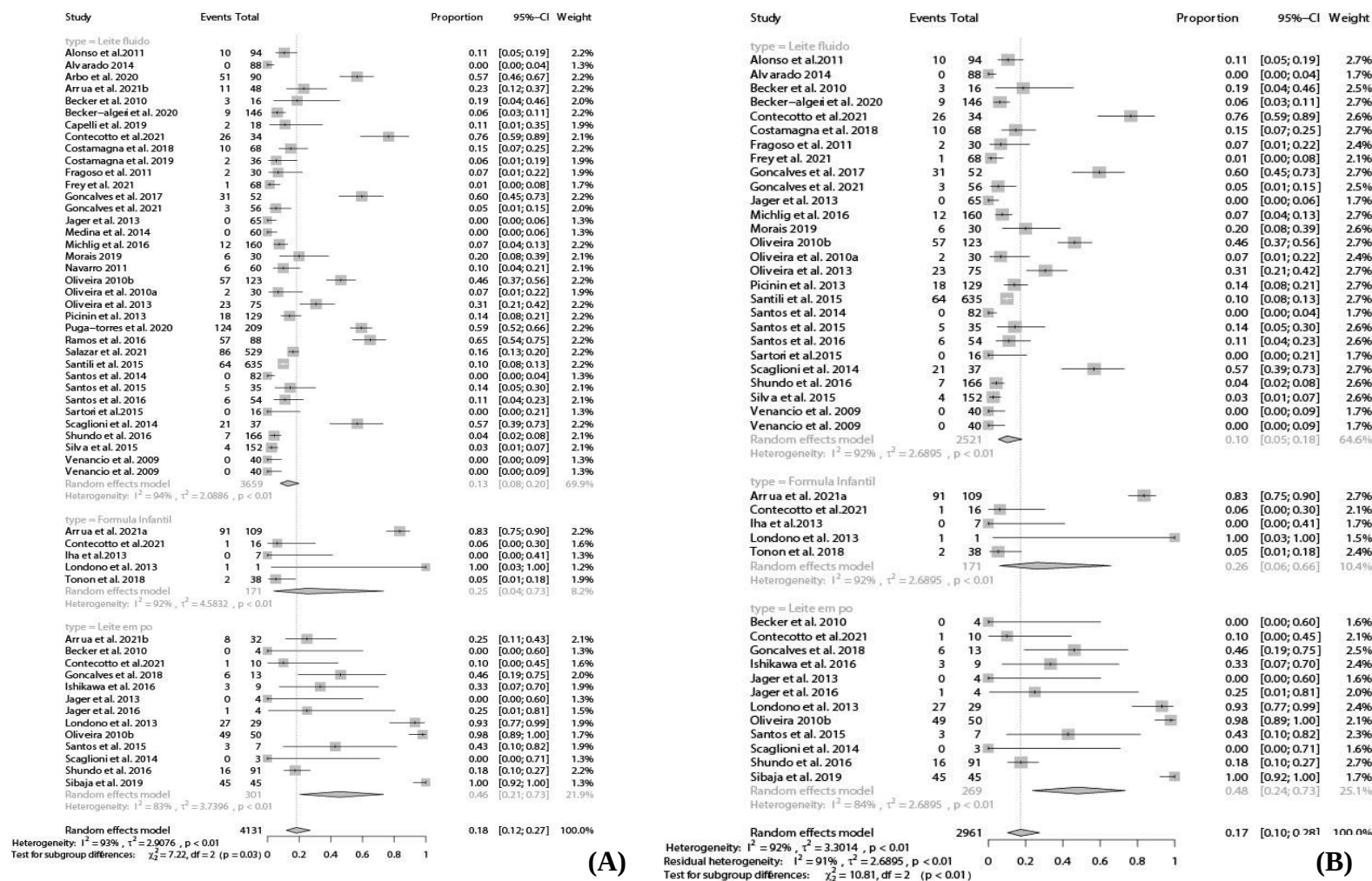


Figura 5. (A) Metanálise da prevalência de AFM1 em concentrações maiores do que a permita pelos países da União Europeia. (B) Análise de sensibilidade da prevalência de AFM1 em concentrações maiores do que a permita pelos países da União Europeia.

Além do comprometimento das relações econômicas internacionais, a presença dessa aflatoxina é um problema para a própria população nos países de produção, já que as pessoas acabam sendo expostas diariamente à uma substância com potencial genotóxico, nefrotóxico e cancerígeno. A presença de AFM1 encontrada em formulações infantis nos artigos de Arrúa et al. (2021), Conteçotto et al. (2021) e Tonon et al. (2018) indica um sério problema a essa população mais suscetível, podendo gerar atrasos durante o desenvolvimento das crianças e imunossupressão em casos de exposições crônicas (Polychronaki et al. 2008).

Quanto à alta heterogeneidade observada em todas as metanálises, pode ser explicada devido às diferenças entre os países de estudo, tais como clima, altitude, condições ambientais de armazenamento das rações, condições sazonais e geográficas que afetam a produção de aflatoxinas em grãos, a ingestão dos animais e, finalmente, a presença da AFM1 no leite e produtos lácteos (Becker-Algeri et al. 2016).

O gráfico de funil é um gráfico de dispersão que mostra a estimativa de efeito de cada estudo em relação a uma medida de dispersão, e demonstra a exatidão da estimativa do efeito que cresce à medida que o tamanho amostral aumenta (menor erro padrão) (Reis et al. 2021). No estudo relacionado à prevalência de AFM1 independente da

concentração, observou-se assimetria do gráfico de funil, confirmado pelo teste de Egger ($p = 0,0222$, $t = 2,349$) (Figura 6).

Observa-se que os estudos com menor erro padrão, estudos maiores, estão distribuídos igualmente ao redor da estimativa resumo da prevalência (linha central), enquanto nos estudos de menor tamanho amostral as estimativas estão concentradas à direita, a maioria com estimativas maiores que 2 erros padrão da estimativa resumo, podendo indicar viés de relato, pois estudos com pequeno tamanho amostral que poderiam ter enfrentado dificuldades de publicação pelo baixo poder estatístico nas suas análises.

3.3.2. Concentração de AFM1 em leite

A concentração sumarizada de AFM1 nas 1013 amostras de leite fluido foi de $0,0353 \mu\text{g/kg}$ (95% CI: $0,0187 - 0,0518$), com alta heterogeneidade ($I^2 = 95\%$) (Figura 7A). Realizado o teste de sensibilidade (766 amostras) com retirada dos estudos com alto risco de viés de Navarro (2011) e Ramos et al. (2016), com os mais altos níveis de AFM1, e de Salazar et al. (2021), com níveis abaixo da medida sumário, a concentração sumarizada foi para $0,0225 \mu\text{g/kg}$ (IC95%: $0,0187 - 0,0262$), ainda com alta heterogeneidade ($I^2 = 87\%$) (Figura 7B).

Após a sumarização dos dados, a concentração encontrada também atendeu aos limites estabelecidos pelas legislações do

Mercosul e União Europeia. Este resultado é bastante positivo, já que é possível observar um produto dentro dos parâmetros legais para o consumo da população em geral.

A concentração sumarizada de AFM1 nas 120 amostras de leite em pó foi de 0,4181 $\mu\text{g/kg}$ (IC95%: 0,2301–0,6060), com alta heterogeneidade ($I^2=100\%$) (Figura 8A). Após teste de sensibilidade (86 amostras), a concentração sumarizada foi de 0,4928 $\mu\text{g/kg}$

(IC95%: 0,2934 – 0,6922), com alta heterogeneidade ($I^2=100\%$) (Figura 8B).

Devido ao baixo número de estudos com dados disponíveis sobre a concentração de AFM1 nas amostras de fórmula infantil ($n=2$) e alta heterogeneidade entre seus resultados, optou-se por não realizar uma metanálise para esse desfecho.

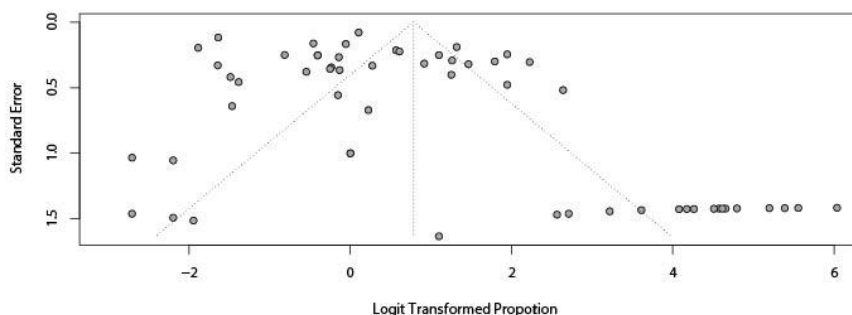


Figura 6. Gráfico de funil com contorno aprimorado dos tamanhos de efeitos incluídos. O resultado observado é a prevalência com transformação logit ($\ln(p/1-p)$)

3.3.3. Ingestão Diária Estimada de AFM1

A ingestão diária estimada (IDE) foi calculada para as populações dos países do Mercosul,

com a média de concentração encontrada nas metanálises para os tipos de leite fluido e em pó, e considerando os dados de consumo de leite médio por pessoa disponíveis na literatura (Tabela 2).

Tabela 2 – Resultado do cálculo de Ingestão Diária Estimada em países do Mercosul

País	Consumo médio de leite por dia (L/dia)	Ingestão média de AFM1 de leite fluido (ng/Kg peso/dia)
Argentina	0,551 ^a	0,286
Brasil	0,438 ^a	0,227
Chile	0,386 ^a	0,200
Colômbia	0,386 ^b	0,200
Paraguai	0,356 ^b	0,184
Uruguai	0,654 ^b	0,339
Equador	0,301 ^a	0,156
Demais países	0,177 ^c	0,091

^a Dados disponíveis (Marimón Sibaja et al. 2021)

^b Dados disponíveis (Ialimentos 2021)

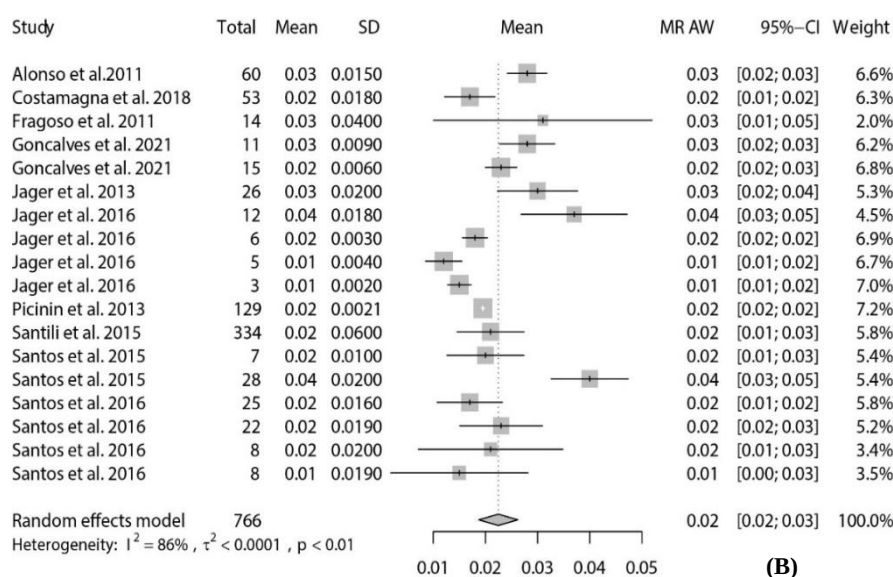
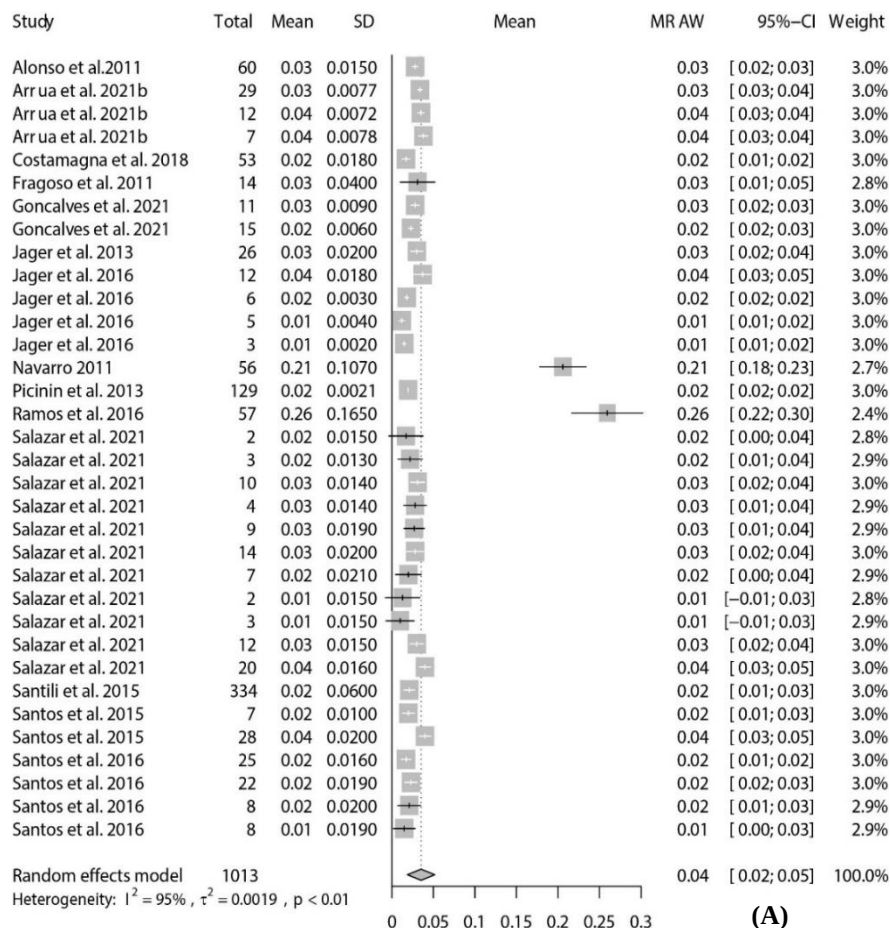


Figura 7. (A) Meta-análise da concentração de AFM1 em amostras de leite fluido (µg/Kg). (B) Análise de sensibilidade da metanálise da concentração de AFM1 em amostras de leite fluido.

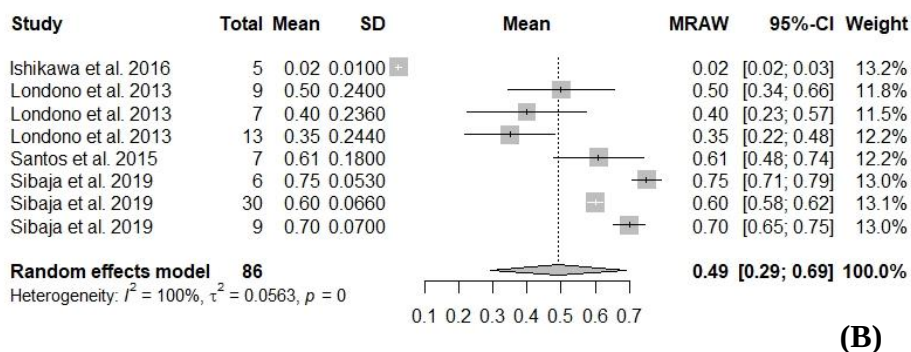
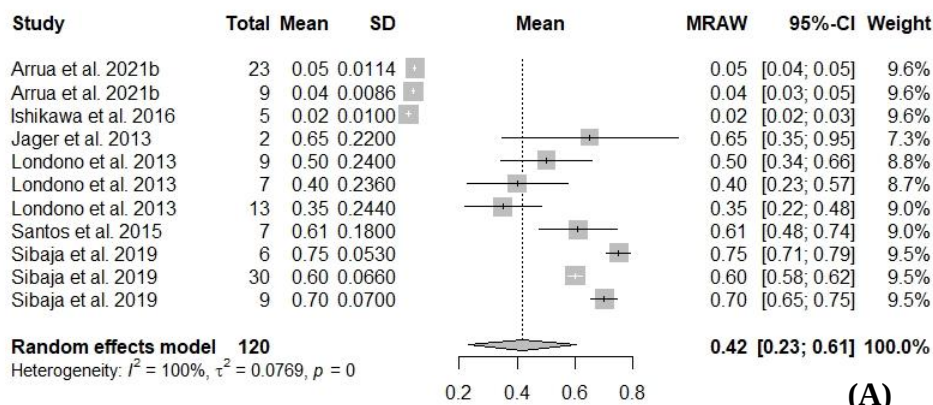


Figura 8. (A) Metanálise da concentração de AFM1 em amostras de leite em pó. (B) Análise de sensibilidade da metanálise da concentração de AFM1 em amostras de leite em pó.

^c Dados disponíveis do Cluster de países G05 (GEMS/Food WHO 2021)

Assim, o Uruguai e a Argentina são os países que mais consomem leite em relação aos outros membros do Mercosul, seguidos pelo Brasil, e tiveram os maiores valores calculados de ingestão diária de AFM1: Uruguai com 0,339 ng/Kg peso/dia, Argentina com 0,286 ng/Kg peso/dia e Brasil com 0,227 ng/Kg peso/dia.

Marimón Sibaja et al., 2021 estabeleceram valores médios de ingestão diária de AFM1 para países latino-americanos, revisando estudos publicados de 2003 a 2018, que foram bem superiores em relação aos desta revisão para todos os

países, exceto o Equador cujo valor da ingestão diária calculado aqui (0,156 ng/Kg peso/dia) se aproximou ao encontrado naquele estudo (0,26 ng/Kg peso/dia). Considerando que esta revisão incluiu artigos de 2010 a 2022, isso pode revelar alguma modificação positiva nas boas práticas de fabricação armazenamento de rações animais, o que reduziria a concentração de AFB1 na ração e, consequentemente, de AFM1 no leite, com reflexo nos resultados encontrados.

De fato, métodos como a adsorção de aflatoxinas em

materiais inertes, como alumínio silicato de cálcio e sódio hidratado, têm sido utilizada na indústria de ração animal na tentativa de reduzir o teor de aflatoxina M1 do leite, como também tratamentos físicos que incluem calor, micro-ondas, raios gama, raios X e luz ultravioleta (Creppy 2002a).

3.3.4. Implicações do estudo

Segundo Creppy (2002a), a ingestão diária de aflatoxina M1 seria de 6,8 ng/pessoa/dia na Europa, 3,5 ng/pessoa/dia na América Latina, 12 ng/pessoa/dia no Extremo Oriente e 0,7 ng/pessoa/dia na África.

Apesar da AFM1 ter a classificação 2B, possivelmente carcinogênica para humanos, as agências reguladoras como o Comitê Científico de Alimentos da União Europeia e o Comitê de Especialistas em Aditivos Alimentares da FAO/OMS não determinaram uma ingestão diária tolerável para esta substância, segundo Marimón Sibaja et al. (2021).

Entretanto, já existem evidências da associação dessa aflatoxina com o início e progressão de câncer, e a exposição diária pode contribuir para o risco de desenvolvimento de câncer de fígado mesmo em concentrações abaixo de 1 ng/kg pc/dia Marchese et al. (2018). Por essa, razão as agências recomendam que as concentrações de aflatoxinas em alimentos sejam mantidas nos mais baixos níveis possíveis, já que a ingestão contínua de AFM1 implicaria em problemas futuros à saúde desses indivíduos (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2017).

Como exemplo do potencial impacto da ingestão de AFM1 em leite mesmo dentro dos limites permitidos, Creppy (2002a) calculou que para uma dieta europeia com uma ingestão de leite em níveis de 0,05 µg/Kg o número de casos adicionais de câncer pode variar de 3,2 a 20 casos/ano por milhão de habitantes, e para níveis de 0,5 µg/Kg que poderiam variar de 32 a 200 casos adicionais de câncer/ano por milhão de habitantes. Assim, mesmo abaixo dos limites máximos permitidos como encontrado neste estudo, muitos casos de câncer na região do Mercosul poderiam ser devidos ao consumo de leite contaminado, e evitados com um controle mais rígido da presença destas substâncias no leite.

3.3.5. Limitações do estudo

A principal limitação do estudo é que a maioria dos estudos primários incluídos não foram delineados para um estudo de prevalência, com adequado cálculo de tamanho de amostra e amostragem. Assim, é necessária cautela na extrapolação dos resultados sumarizados encontrados.

4. Considerações Finais

A AFM1 foi a aflatoxina analisada em todos os trabalhos incluídos nesta revisão, com alta prevalência nas amostras. Entretanto, todas as concentrações médias calculadas na metanálise para leite fluido, em pó e fórmulas infantis atenderam aos valores estabelecidos pela legislação vigente no bloco econômico do Mercosul.



Apesar de não haver risco significativo a curto prazo na ingestão diária da AFM1, o consumo a longo prazo demanda o monitoramento contínuo e a utilização de medidas preventivas durante todas as etapas do processamento do leite, para que diminua ainda mais a probabilidade de contaminação por fungos e seus metabólitos. Esse controle é de fundamental importância para que as populações dos países sejam cada vez menos expostas a esses contaminantes com potencial cancerígeno, e que as relações comerciais internacionais não sejam afetadas diante de produtos contaminados, em especial nos países que preconizam limites bem inferiores em relação àqueles do Mercosul.

Este estudo também revelou a necessidade de mais estudos primários para avaliação de aflatoxinas em outros leites de origem animal, já que somente estudos com leites bovinos foram encontrados nesta revisão.

Divulgação

Este artigo de revisão é inédito. Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, desta revisão, por meio eletrônico.

Material Suplementar:

Tabela S1: Estratégias de Pesquisa nas Bases de Dados. Tabela S2: Adaptação do instrumento de avaliação crítica para relatórios de

estudos de dados de prevalência do Joanna Briggs Institute (JBI).

Agradecimentos

À Yanne Gabrielle Siqueira Coelho e ao Walbert Andrade Vieira pela colaboração pontual em etapas da pesquisa.

Contribuições dos Autores

ACSL e SCF delinearão o desenho da pesquisa; ACSL liderou a coordenação da revisão; RRM e ACSL desenvolveram a estratégia de busca, em colaboração com CMS, bibliotecário; NSP e RRM, conduziram a triagem e seleção dos estudos, e extração de dados; NSP e ACSL avaliaram a qualidade metodológica dos estudos; RRM, ACSL e AMK analisaram os dados; RRM e ACSL escreveram o primeiro rascunho do artigo; e ACSL teve a responsabilidade final pela submissão para publicação. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Financiamento

Esta pesquisa não teve financiamento externo.

Declarações de aprovação ética e consentimento dos participantes

Não aplicável.

Referências

ALONSO, V.A., MONGE M.P, LARRIESTRA A., DALCERO A.M., CAVAGLIERI L.R., E CHIACCHIERA S.M. 2010. "Naturally Occurring Aflatoxin M(1) in Raw Bulk Milk from Farm Cooling Tanks in Argentina." *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment* 27 (3): 373–79.



- ALSHANNAQ, A, E YU, J.H. 2017. "Occurrence, Toxicity, and Analysis of Major Mycotoxins in Food". *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (6): 632. <https://doi.org/10.3390/ijerph14060632>.
- ALVARADO, M. O. 2014. "Detección de la presencia de Aflatoxina M1 y Antibióticos en leche cruda de las fincas de mayor producción del cantón Bíblan". Ecuador: Universidad del Azuay.
- ARRUA, A.A., ARRÚA, P.D., MOURA-MENDES, J., CAZAL, C., FERREIRA, F.P., GRABOWSKI, C.J., LOPEZ-NICORA, H.D., RIOS, D.F. 2021. "Presence of Aflatoxin M1 in Commercial Milk in Paraguay". *Journal of Food Protection* 84 (12): 2128–32. <https://doi.org/10.4315/JFP-21-196>.
- ARRÚA, A.A., ARRUA, P.D., ULKE, M.G., VIAY, M.Y.Q., LARA, J.M., MENDES, J.M., CAZAL, C. 2021. "Presencia de aflatoxina M1 en fórmulas lácteas infantiles comercializadas en el área metropolitana a Asunción, Paraguay." *Pediatría (Asunción)* 48 (1): 37–43. <https://doi.org/10.31698/ped.48012021007>.
- BALDUZZI, S., RÜCKER, G., E SCHWARZER, G. 2019. "How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial". *Evidence-Based Mental Health*, 153–60.
- BECKER, T.A, NEGRELO, I.F., RACOLTE, F., DRUNKLER, D.A., BECKER, T.A., NEGRELO, I.F., RACOLTE, F., DRUNKLER, D.A. 2010. "Evaluation of the sanitary quality of integral milk in nature, pasteurized, UHT and powder commercialized in Medianeira and Serranópolis do Iguacu - Parana". *SEMINA-CIENCIAS AGRARIAS* 31 (3): 707–16.
- BECKER-ALGERI, T.A, SOUZA, C., BORTOLI, K., CASTAGNARO, D., SCAGLIONI, P.T., DRUNKLER, D.A., DORS, G., ET AL. 2020. "Seasonal variation of milk quality: Physicochemical, microbiological, and toxicological". *JOURNAL OF FOOD SAFETY* 40 (4).
- BECKER-ALGERI, T.A, CASTAGNARO, D., BORTOLI, K., SOUZA, C., DRUNKLER, D.A. E BADIALE-FURLONG, E. 2016. "Mycotoxins in Bovine Milk and Dairy Products: A Review". *Journal of Food Science* 81 (3): R544–52. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13204>.
- BRASIL. Resolução nº 7 de 18 de fevereiro de 2011. Limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. **Ministério da Saúde**. seção 1, p. 72, 18 fev. 2011.
- CAMARILLO, E.H., RAMIREZ-MARTINEZ, A., CARVAJAL-MORENO, M., VARGAS-ORTÍZ, M., WSOLEK, N., JIMENES, G.C.R., ALVARADO, M.A.G., ROUDOT, A.C., CERVANTES, M.A.S., E ROBLES-OLVERA, V.J. 2018. "Assessment of Aflatoxin M1 and M2 Exposure Risk through Oaxaca Cheese Consumption in Southeastern Mexico". *International Journal of Environmental Health Research* 28 (2): 202–13. <https://doi.org/10.1080/09603123.2018.1453054>.
- CAPELLI, A., SUÁREZ, G., E SANTOS, C. 2019. "Aflatoxinas en alimentos y leche de vacas de 18 establecimientos comerciales de las regiones centro-sur y este de Uruguay". *Veterinaria (Montevideo)* 55 (212). <https://doi.org/10.29155/VET.55.212.2>.
- CARDOSO FILHO, F.C., CALDAS, M.L DE, E MURATORI, M.C.S. 2016. "Fungos e aflatoxinas em cereais: Uma revisão". *Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública* 2 (2): 122. <https://doi.org/10.4025/revcivet.v2i2.29600>.
- CHIOTTA, M.L., FUMERO, M.V., CENDOYA, E., PALAZZINI, J.M., ALANIZ-ZANON, M.S., RAMIREZ, M.L. E CHULZE, S.N. 2020. "Toxigenic Fungal Species and Natural Occurrence of Mycotoxins in Crops Harvested in Argentina". *Revista Argentina de Microbiología* 52 (4): 339–47. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2020.06.002>.
- COMMISSION REGULATION (EU). 2006. Setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Vol. 364. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1881&from=EN>.
- CONAB. 2022. "Análise mensal - Leite e Derivados MARÇO/ABRIL DE 2021". - GERÊNCIA DE PRODUTOS PECUÁRIOS – GEPEC.



- CONTEÇOTTO, A.C.T., PANTE, G.C., CASTRO, J.C., SOUZA, A.A., LINI, R.S., ROMOLI, J.C.Z., FILHO, B.A.A., MIKCHA, J.M.G., MOSSINI, S.A.G E JUNIOR. M.M. 2021. "Occurrence, Exposure Evaluation and Risk Assessment in Child Population for Aflatoxin M1 in Dairy Products in Brazil". Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association 148 (fevereiro): 111913. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111913>.
- COSTAMAGNA, D., GAGGIOTTI, M., CHIERICATTI, C.A., COSTABEL, L., AUDERO, G.M.L., TAVERNA, M., E SIGNORINI. 2019. "Quantification of Aflatoxin M(1) Carry-over Rate from Feed to Soft Cheese." Toxicology Reports 6: 782–87.
- COSTAMAGNA, D., GAGGIOTTI, M., E SIGNORINI, M. 2018. "Ocurrência Natural de Aflatoxina M1 en la cuenca lechera central de Argentina y Factores de Riesgo Asociados", 20–24.
- CREPPY, E.E. 2002A. "Update of Survey, Regulation and Toxic Effects of Mycotoxins in Europe". Toxicology Letters 127 (1–3): 19–28. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00479-9](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00479-9).
- . 2002b. "Update of Survey, Regulation and Toxic Effects of Mycotoxins in Europe". Toxicology Letters 127 (1): 19–28. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00479-9](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00479-9).
- FRAGOSO, E., DAVID T., ROMERO, S. E OSPINO, H. 2011. "Determination of aflatoxin M1 in raw milk by HPLC marker as evidence of cattle food storage conditions from the herd suppliers of a dairy company in the city of Valledupar."
- FREY, M., ROSIM, R., E OLIVEIRA, C. 2021. "Mycotoxin Co-Occurrence in Milks and Exposure Estimation: A Pilot Study in São Paulo, Brazil". Toxins 13 (8): 507. <https://doi.org/10.3390/toxins13080507>.
- FRIZZARIN, A. E DUARTE, K.M. 2012. "Técnicas Utilizadas para Detecção de Aflatoxina M1 no Leite". Boletim de Indústria Animal, dezembro de 2012.
- GARCÍA LONDOÑO, V.A., BOASSO, A.C., DE PAULA, M.C.Z., GARCIA, L.P., SCUSSEL, V.M., RESNIK, S., PACÍN, A. 2013. "Aflatoxin M1 Survey on Randomly Collected Milk Powder Commercialized in Argentina and Brazil". Food Control 34 (2): 752–55.
- GEMS/Food WHO. 2021. "Food Cluster Diets". The Global Health Observatory. 2021. <https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/advisory-groups/gama/gama-related-resources/gho>.
- GONÇALVES, B.L., ULLIANA, R.D., RAMOS, G.L.P.A., CRUZ, A.G., OLIVEIRA, C.A.F., KAMIMURA, E.S., E CORASSIN, C.H. 2021. "Occurrence of Aflatoxin M 1 in Milk and Minas Frescal Cheese Manufactured in Brazilian Dairy Plants". International Journal of Dairy Technology 74 (2): 431–34. <https://doi.org/10.1111/1471-0307.12772>.
- GONÇALVES, K.D., SIBAJA, K.V., FELTRIN, A.C., REMEDI, R.D., GARCIA, S.O., E GARDA-BUFFON, J. 2018. "Occurrence of Aflatoxins B1 and M1 in Milk Powder and UHT Consumed in the City of Assomada (Cape Verde Islands) and Southern Brazil". Food Control 93: 260–64.
- GONÇALVES, L., ROSA, A.D., GONZALES, S., FELTES, M.M. BADIÁLE-FURLONG, E., E DORS, G.C. 2017. "Incidence of Aflatoxin M1 in Fresh Milk from Small Farms". Food Science and Technology 37: 11–15.
- IALIMENTOS, Por Editor. 2021. "Colômbia, quarto país com maior consumo de leite". IAlimentos (blog). 2021. <https://www.revistaialimentos.com/edicione/s/ed-61-oportunidades-sector-lacteo/colombia-cuarto-pais-con-mayor-consumo-de-leche/>.
- IHA, M.H., BARBOSA, C.B., OKADA, I.A., E TRUCKSESS, M.W. 2013. "Aflatoxin M-1 in milk and distribution and stability of aflatoxin M-1 during production and storage of yoghurt and cheese". Food Control 29 (1): 1–6.
- ISHIKAWA, A.T., TAKABAYASHI-YAMASHITA C.R., ONO E.Y., BAGATIN A.K., RIGOBELLO F.F., KAWAMURA O., HIROOKA E.Y., E ITANO E.N. 2016. "Exposure Assessment of Infants to Aflatoxin M₁ through Consumption of Breast Milk and Infant Powdered Milk in Brazil." Toxins 8 (9). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27589799/>.



- ISMAIL, A., AKHTAR, S., LEVIN, R.E., ISMAIL, T., RIAZ, M., E AMIR, M. 2015. "Aflatoxin M1: Prevalence and Decontamination Strategies in Milk and Milk Products". *Critical Reviews in Microbiology*, abril, 1–10. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.958051>.
- JAGER, A., TONIN, F.G., BAPTISTA, G., SOUTO, P., OLIVEIRA, C. 2016. "Assessment of Aflatoxin Exposure Using Serum and Urinary Biomarkers in São Paulo, Brazil: A Pilot Study." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 219 (3): 294–300.
- JAGER, A.V., TEDESCO, M.P., SOUTO, P.C.M.C. E OLIVEIRA, C.A.F. 2013. "Assessment of Aflatoxin Intake in São Paulo, Brazil". *Food Control* 33 (1): 87–92.
- JAISWAL, P., JHA, S.N., KAUR, J., BORAH, A., RAMYA, H.G., JAISWAL, P., JHA, S.N., KAUR, J., BORAH, A., E RAMYA, H. G. 2018. "Detection of aflatoxin M1 in milk using spectroscopy and multivariate analyses". *FOOD CHEMISTRY* 238: 209–14.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. "Compendium of Food Additive Specifications. 84th Meeting 2017. FAO JECFA Monographs 20". s.d., 108.
- MARCHESE, S., POLO, A., ARIANO, A., VELOTTO, S., COSTANTINI, S., E SEVERINO, L. 2018. "Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development". *Toxins* 10 (6): 214. <https://doi.org/10.3390/toxins10060214>.
- MARIMÓN SIBAJA, K.V., GARCIA, S.D.O., NOGUEIRA, W.V., DE OLIVEIRA, F.K., BADIALE-FURLONG, E. E GARDA-BUFFON, J. 2021. "Dietary Exposure Assessment of Aflatoxin M1 in Milk and Dairy Products of Latin America". *Food Reviews International*. <https://doi.org/10.1080/87559129.2021.1880434>.
- MATABARO, E., ISHIMWE, N., UWIMBABAZI, E., E LEE, B.H. 2017. "Current Immunoassay Methods for the Rapid Detection of Aflatoxin in Milk and Dairy Products: Current Immunoassay Methods...". *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 16 (5): 808–20. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12287>.
- MCGUINNESS, L. A., E HIGGINS, J.P.T. 2021. "Risk-of-bias VISualization (Robvis): An R Package and Shiny Web App for Visualizing Risk-of-bias Assessments". *Research Synthesis Methods* 12 (1): 55–61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>.
- MEDINA, Z., CASTRO, G., SALCEDO, A., SILVA, R., E MONTIEL, M. 2014. "Detección de Aflatoxina M1 en muestrade leche cruda y pasteurizada en el ganado vacuno de Mene Mauroa. Región Occidente de Venezuela". *Revista de la Universidad del Zulia*, 2014.
- ARBO, L.M DE, CÉSPEDES, L.G., IDOYAGA, H., ECHEVERRÍA, P., CABALLERO, E. G., ARIAS, M.N., BERNAL, S.S., ULKE, G., DESVARS, A.B., E AGUIRRE, F.P. 2020. "Screening of antibiotic residues and mycotoxins in fluid pasteurized cow's milk marketed in Paraguay". *Revista de salud publica del Paraguay* 10 (2): 23–29. <https://doi.org/10.18004/rspp.2020.diciembre.23>.
- MERCOSUL. Resolução nº 25 de 15 de outubro de 2002. Regulamento Técnico Mercosul sobre Limites Máximos de Aflatoxinas Admissíveis no Leite, Amendoim e Milho.
- . 2022. "Em Poucas palavras". MERCOSUL (blog). 2022. <https://www.mercosur.int/pt-br/quem-somos/em-poucas-palavras/>.
- MICHLIG, N., REPETTI, M.R., CHIERICATTI, C., GARCÍA, S.R., GAGGIOTTI, M., BASÍLICO, J.C., E BELDOMÉNICO, H.R. 2015. "Multiclass Compatible Sample Preparation for UHPLC–MS/MS Determination of Aflatoxin M1 in Raw Milk". *Chromatographia* 79 (17): 1091–1100.
- MICHLIG, N., SIGNORINI, M., GAGGIOTTI, M., CHIERICATTI, C., BASILICO, J.C., REPETTI, M.R., BELDOMENICO, H.R. 2016. "Risk factors associated with the presence of aflatoxin M1 in raw bulk milk from Argentina". *FOOD CONTROL* 64: 151–56.
- MILANEZ, A.Y., GUIMARÃES, D.D., MAIA, G.B., MARTINS, P.C., LIMA, G., OLIVEIRA, S., NASCIF, C., E FREITAS, V. 2018. "Desafios para a exportação brasileira de leite". *Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social* 24 (8): 45–114.



MOHER, D., CLARKE, M., GHERSI, D., LIBERATI, A., PETTICREW, M., SHEKELLE, P., E STEWART, L.A. 2015. "Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 Statement". *Systematic Reviews* 4 (1): 1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.

MOLLAYUSEFIAN, I., RANAEI, V., PILEVAR, Z., CABRAL-PINTO, M.M.S, ROSTAMI, A., NEMATOLAH, A., KHEDHER, K.M., THAI, V.N., FAKHRI, Y., E KHANEGHAH, A.M. 2021. "The concentration of aflatoxin M1 in raw and pasteurized milk: A worldwide systematic review and meta-analysis". *Trends in food science & technology* 115: 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.06.033>.

MORAIS, D.N. 2019. "Desenvolvimento de método analítico para determinação de multomicotoxinas em leites", julho. <http://repositorio.utfpr.edu.br:8080/jspui/handle/1/4734>.

MUNN, Z., MOOLA, S., LISY, K., RIITANO, D., TUFANARU, C. 2020. "Chapter 5: Systematic Reviews of Prevalence and Incidence". Em *JBIM Manual for Evidence Synthesis*, editado por Edoardo Aromataris e Zachary Munn. JBI. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-06>.

NAVARRO, R. B. 2011. *Sistemas intensivos de produção de leite e segurança alimentar: aflatoxinas e resíduos de organofosforados e carbamatos*. <http://repositorio.uem.br:8080/jspui/handle/1/1826>.

OLIVEIRA, C.F.A, SEBASTIÃO, L.S., FAGUNDES, H., ROSIM, R.E., E MARIA, A. 2010a. "Determinação de aflatoxina B1 em rações e aflatoxina M1 no leite de propriedades do Estado de São Paulo". *Food Science and Technology* 30: 221–25.

OLIVEIRA, C.P DE, SOARES, N.F.F., OLIVEIRA, T.V DE, BAFFA, J.C., SILVA, W.A DA, OLIVEIRA, C.P de. 2013. "Aflatoxin M-1 occurrence in ultra high temperature (UHT) treated fluid milk from Minas Gerais/Brazil". *FOOD CONTROL* 30 (1): 90–92.

OLIVEIRA, M. S. 2010b. Validação de metodologia analítica para análise de aflatoxina M1 e sua ocorrência no leite bovino comercializado no sul do Brasil.

Orientador: Kubota, Ernesto Hashime, 2010. 107 f. Dissertação (mestrado)- curso de Tecnologia de Alimentos. Centro de Ciências Rurais, Universidade de Santa Maria, Santa Maria, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/5689>.

OUZZANI, M., HAMMADY, H., FEDOROWICZ, Z., E ELMAGARMID, A. 2016. "Rayyan—a Web and Mobile App for Systematic Reviews". *Systematic Reviews* 5 (1): 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

PAGE, M. J., MCKENZIE, J.E., BOSSUYT, P.M., BOUTRON, I., HOFFMANN, T.C., MULROW, C.D., SHAMSEER, L. 2021. "The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews". *PLOS Medicine* 18 (3): e1003583. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>.

PEREIRA, M., CARVALHO, E., PRADO, G., ROSA, C., VELOSO, T., SOUZA, L., E RIBEIRO, J. 2005. "Aflatoxinas em alimentos destinados a bovinos e em amostras de leite da região de Lavras, Minas Gerais - Brasil". *Ciência e Agrotecnologia* 29 (1): 106–12. <https://doi.org/10.1590/S1413-70542005000100013>.

PICININ, L.C.A, CERQUEIRA, M.M.O.P., VARGAS, E.A., LANA, A.M.Q., TOALDO, I.M., BORDIGNON-LUIZ, M.T., PICININ, L.C.A. 2013. "Influence of climate conditions on aflatoxin M1 contamination in raw milk from Minas Gerais State, Brazil". *FOOD CONTROL* 31 (2): 419–24.

PICKOVA, D., OSTRY, V., E MALIR F. 2021. "A Recent Overview of Producers and Important Dietary Sources of Aflatoxins". *Toxins* 13 (3): 186. <https://doi.org/10.3390/toxins13030186>.

POLYCHRONAKI, N., WILD, C.P., MYKKÄNEN, H., AMRA, H., ABDEL-WAHAB, M., SYLLA, A., DIALLO, M., EL-NEZAMI, H., E TURNER. 2008. "Urinary Biomarkers of Aflatoxin Exposure in Young Children from Egypt and Guinea". *Food and Chemical Toxicology* 46 (2): 519–26. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.08.034>.

PUGA-TORRES, B., CISNEROS G., GÓMEZ-BRAVO C., E SALAZAR, D. 2020.



"Determination of Aflatoxin M1 in Raw Milk from Different Provinces of Ecuador." *Toxins* 12 (8). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32756414/>.

R CORE TEAM. 2020. R: A language and environment for statistical computing (versão 2020). R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.

RAMOS, C.E.C.O. 2011. "Contaminação por micotoxinas, resíduos de organofosforados e carbamatos: influências na qualidade do leite". Orientador: Julio Cesar Damasceno, 2011. 93 f. Dissertação (mestrado)- curso de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Estadual de Maringá, Paraná, 2011. Disponível em: <http://repositorio.uem.br:8080/jspui/handle/1/1519>.

RAMOS, C.E.C.O, DAMASCENO, J.C., KAZAMA, R., VIEIRA, T.S.W.J., ZAMBOM, M.A., FERREIRA, F.G., DOS SANTOS, G.T. 2016. "Seasonal milk contamination by aflatoxin m1, organophosphates and carbamates in Parana - Brazil". *SEMINA-CIENCIAS AGRARIAS* 37 (4): 2145–53.

REIS, A., FAVORETTO, M.W., LAURIS, J.R.P., E LOGUERCIO, A.D. 2021. *Fundamentos das Revisões Sistemáticas em Saúde*. 1a ed. São Paulo: Santos Publicações.

RODRÍGUEZ, A., DELIA B., E SABINO, M. 2002. "Mycotoxin Research in Brazil: The Last Decade in Review". *Brazilian Journal of Microbiology* 33 (1). <https://doi.org/10.1590/S1517-83822002000100001>.

ROHATGI, A. 2021. "WebPlotDigitizer - Extract data from plots, images, and maps. Version 4.5". WebPlotDigitizer. agosto de 2021. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/citation.html>.

SALARI, N., KAZEMINIA, M., VAISIRAYGANI, A., JALALI, R., E MOHAMMADI, M. 2020. "Aflatoxin M1 in Milk Worldwide from 1988 to 2020: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Journal of Food Quality* 2020

(junho): 1–14. <https://doi.org/10.1155/2020/8862738>.

SALAZAR, I., LÓPEZ, I., GLORIO-PAULET, P., E GOMEZ, C. 2021. "Aflatoxin B1 Contamination of Feedstuff on a Dairy Farm in Northern Peru and Aflatoxin M1 Concentrations in Raw Milk". *World Mycotoxin Journal* 14 (3): 287–92. <https://doi.org/10.3920/WMJ2020.2672>.

SANTILI, A., DE CAMARGO A.C., NUNES R. S., DA GLORIA E. M, MACHADO P.F., CASSOLI L.D., DIAS C.T., E CALORIDOMINGUES M.A. 2015. "Aflatoxin M₁ in Raw Milk from Different Regions of São Paulo State–Brazil." *Food Additives & Contaminants. Part B, Surveillance* 8 (3): 207–14.

SANTOS, A.L., BANDO, E. O, E MACHINSKI JR, M. 2014. "Occurrence of aflatoxin M1 in bovine milk commercialized in the Parana State, Brazil". *Semina:Ciencias Agrarias* 35 (1): 371–74.

SANTOS, J. S DOS, GRANELLA, V., PIGATTO, G.M., REINIGER, L.R.S., COSTABEBER, I.H., DOS SANTOS, J.S., GRANELLA, V., PIGATTO, G.M., REINIGER, L.R.S E COSTABEBER, I.H. 2016. "Aflatoxin M-1 in pasteurized and raw milk from organic and conventional systems". *Journal fur Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit-Journal of Consumer Protection and Food Safety* 11 (4): 299–304.

SARTORI, A.V., DE MATTOS, J. S., DE MORAES, M.H.P. E DA NÓBREGA A.W. 2015. "Determination of Aflatoxins M1, M2, B1, B2, G1, and G2 and Ochratoxin A in UHT and Powdered Milk by Modified QuEChERS Method and Ultra-High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry". *Food Analytical Methods* 8 (9): 2321–30.

SASSAHARA, M., NETTO, D. P., E YANAKA, E.K. 2005. "Aflatoxin Occurrence in Foodstuff Supplied to Dairy Cattle and Aflatoxin M1 in Raw Milk in the North of Paraná State." *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 43 (6): 981–84.

SCAGLIONI, P.T, BECKER-ALGERI, T., DRUNKLER, D., E BADIALE-FURLONG, E.



2014. "Aflatoxin B₁ and M₁ in Milk." *Analytica Chimica Acta* 829: 68–74.

SHUNDO, L., NAVAS, S.A., LAMARDO, L.C.A., RUVIERI, V., SABINO, M., SHUNDO, L., E NAVAS, S. 2009. "Estimate of aflatoxin M-1 exposure in milk and occurrence in Brazil". *FOOD CONTROL* 20 (7): 655–57.

SHUNDO, L., DE ALMEIDA, A.P., ALABURDA, J., LAMARDO, L.C.A., NAVAS, S., RUVIERI, V., E SABINO, M. 2016. "Occurrence of Aflatoxin M1 in Bovine Milk Samples Consumed in Different Regions of Brazil". *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 75: 1–8.

KAREN, S., GONÇALVES K.D.M., GARCIA S.O., FELTRIN A.C.P., NOGUEIRA W.V., BADIALE-FURLONG E, E GARDA-BUFFON J. 2019. "Aflatoxin M(1) and B(1) in Colombian Milk Powder and Estimated Risk Exposure." *Food Additives & Contaminants. Part B, Surveillance* 12 (2): 97–104.

SIFUENTES DOS SANTOS, J., FRANÇA, V., KATTO, S., SANTANA, E.H.W. 2015. "Aflatoxin M1 in pasteurized, UHT milk and milk powder commercialized in Londrina, Brazil and estimation of exposure". *Arch. latinoam. nutr* 65 (3): 181–85.

SILVA, M.V., JANEIRO, B. E., E JR. MACHINSKI M. 2015. "Occurrence and Estimative of Aflatoxin M1 Intake in UHT Cow Milk in Paraná State, Brazil". *Food Control* 53: 222–25.

SIQUEIRA, K., E CARVALHO, G. 2013. "Evolução do setor lácteo nos países da América do Sul de 2000 a 2008". *Engormix*.

TONON, K.M., SAVI G.D., E SCUSSEL V.M. 2018. "Application of a LC-MS/MS Method for Multi-Mycotoxin Analysis in Infant Formula and Milk-Based Products for Young

Children Commercialized in Southern Brazil." *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes* 53 (10): 685–91.

VENÂNCIO, V., LUDOVICO, A., DE SANTANA E.H.W., DE TOLEDO E.A., DE ALMEIDA REGO F.C., E DOS SANTOS JS. 2019. "Occurrence and Seasonality of Aflatoxin M1 in Milk in Two Different Climate Zones." *Journal of the Science of Food and Agriculture* 99 (6): 3203–6.

VIECHTBAUER, W. 2010. "Conducting meta-analyses in R with the metafor package". *Journal of Statistical Software* 36 (3): 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036>.

WALPOLE, S. C., MERINO, D. P., EDWARDS, P., CLELAND, J., STEVENS, G., E ROBERTS, I. 2012. "The Weight of Nations: An Estimation of Adult Human Biomass". *BMC Public Health* 12 (1): 439. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-439>.

XIE, L., CHEN, M., E YING, Y. 2016. "Development of Methods for Determination of Aflatoxins". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 56 (16): 2642–64. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.907234>.

ZOCCAL, R., E GOMES, A. T. 2022. "Agronegócio do Leite - Mercado Internacional". Agência de Informação Embrapa. 2022. https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Agencia8/AG01/arvore/AG01_483_217200392422.html.

ZOTERO (versão 5.0.88.2020). 2020. Fairfax, Virginia, USA: Corporation for Digital Scholarship. <https://www.zotero.org/>.



MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela S1: Estratégias de Pesquisa nas Bases de Dados

Base de dados	Estratégia de busca	Referências
PubMed	("aflatoxin*" [All Fields] OR "aflatoxin b1" [All Fields] OR "aflatoxin b2" [All Fields] OR "aflatoxin g1" [All Fields] OR "aflatoxin g2" [All Fields] OR "aflatoxin m1" [All Fields] OR "aflatoxin q1" [All Fields] OR "AFB1-N7-Gua" [All Fields] OR "AFB1-lysine" [All Fields] OR "aflatoxin b1-lysine" [All Fields] OR "afb1-lys" [All Fields] OR "aflatoxicol" [All Fields] OR "AFB1" [All Fields] OR "AFB2" [All Fields] OR "AFG1" [All Fields] OR "AFG2" [All Fields] OR "AFM1" [All Fields] OR "AFM2" [All Fields] OR "AFOH" [All Fields]) AND ("argentina" [All Fields] OR "brazil" [All Fields] OR "brasil" [All Fields] OR "paragua*" [All Fields] OR "urugua*" [All Fields] OR "Venezuela" [All Fields] OR "Bolivia" [All Fields] OR "chile" [All Fields] OR "Colombia" [All Fields] OR "Ecuador" [All Fields] OR "equador" [All Fields] OR "Guyana" [All Fields] OR "Guiana" [All Fields] OR "peru" [All Fields] OR "suriname" [All Fields])	593
Web of Science	("aflatoxin" OR "aflatoxin b1") OR "aflatoxin b2") OR "aflatoxin g1") OR "aflatoxin g2") OR "aflatoxin m1") OR "aflatoxin q1") OR "AFB1-N7-Gua") OR "AFB1-lysine") OR "aflatoxin b1-lysine") OR "afb1-lys") OR "aflatoxic") OR "AFB1") OR "AFB2") OR "AFG1") OR "AFG2") OR "AFM1") OR "AFM2") OR "AFOH") AND TÓPICO: (((((((((((("argentina" OR "brazil") OR "brasil") OR "paragua*") OR "urugua*") OR "Venezuela") OR "Bolivia") OR "chile") OR "Colombia") OR "Ecuador") OR "ecuador") OR "Guyana") OR "Guiana") OR "peru") OR "surinam*"))	403
Scopus	("aflatoxin*" OR "aflatoxin b1" OR "aflatoxin b2" OR "aflatoxin g1" OR "aflatoxin g2" OR "aflatoxin m1" OR "aflatoxin q1" OR "AFB1-N7-Gua" OR "AFB1-lysine" OR "aflatoxin b1-lysine" OR "afb1-lys" OR "aflatoxicol" OR "AFB1" OR "AFB2" OR "AFG1" OR "AFG2" OR "AFM1" OR "AFM2" OR "AFOH") AND TITLE-ABS-KEY ("argentina" OR "brazil" OR "brasil" OR "paragua*" OR "urugua*" OR "Venezuela" OR "Bolivia" OR "chile" OR "Colombia" OR "Ecuador" OR "equador" OR "Guyana" OR "Guiana" OR "peru" OR "suriname")	463
EMBASE	'aflatoxin'/exp OR 'aflatoxin' OR 'aflatoxin b1'/exp OR 'aflatoxin b1' OR 'aflatoxin b2'/exp OR 'aflatoxin b2' OR 'aflatoxin g1'/exp OR 'aflatoxin g1' OR 'aflatoxin g2'/exp OR 'aflatoxin g2' OR 'aflatoxin m1'/exp OR 'aflatoxin m1' OR 'aflatoxin q1'/exp OR 'aflatoxin q1' OR 'afb1-n7-gua' OR 'afb1-lysine' OR 'aflatoxin b1-lysine' OR 'afb1-lys' OR 'aflatoxicol'/exp OR 'aflatoxicol' OR 'afb1' OR 'afb2' OR 'afg1' OR 'afg2' OR 'afm1' OR 'afm2' OR 'afoh' 'argentina'/exp OR 'argentina' OR 'brazil'/exp OR 'brazil' OR 'brasil' OR 'paragua*' OR 'urugua*' OR 'venezuela'/exp OR 'venezuela' OR 'bolivia'/exp OR 'bolivia' OR 'chile'/exp OR 'chile' OR 'colombia'/exp OR 'colombia' OR 'ecuador'/exp OR 'ecuador' OR 'equador' OR 'guyana'/exp OR 'guyana' OR 'guiana' OR 'peru'/exp OR 'peru' OR 'suriname'/exp OR 'suriname'	741
LILACS/BVS	tw:((tw:("aflatoxin*" OR "aflatoxin* b1" OR "aflatoxin* b2" OR "aflatoxin* g1" OR "aflatoxin* g2" OR "aflatoxin* m1" OR "aflatoxin* q1" OR "afb1-n7-gua" OR "afb1-lysine" OR "aflatoxin b1-lysine" OR "afb1-lys" OR "aflatoxicol" OR "afb1" OR "afb2" OR "afg1" OR "afg2" OR "afm1" OR "afm2" OR "afoh")) AND (tw:("argentina" OR "brazil" OR "brasil" OR "paragua*" OR "urugua*" OR "venezuela" OR "bolivia" OR "chile" OR "colombia" OR "ecuador" OR "equador" OR "guyana" OR "guiana" OR "peru" OR "surinam*")) AND (tw:(ocorrência OR occurrence OR ocorrência OR occurrence OR exposição OR exposure	2824



	OR exposición OR exposition OR contaminação OR contamination OR contaminación))) AND (db:("LILACS"))	
Scielo	(ab:(("aflatoxin*" OR "aflatoxin* b1" OR "aflatoxin* b2" OR "aflatoxin* g1" OR "aflatoxin* g2" OR "aflatoxin* m1" OR "aflatoxin* q1" OR "afb1-n7-gua" OR "afb1-lysine" OR "aflatoxin b1-lysine" OR "afb1-lys" OR "aflatoxicol" OR "afb1" OR "afb2" OR "afg1" OR "afg2" OR "afm1" OR "afm2" OR "afoh")) AND (("argentina" OR "brazil" OR "brasil" OR "paragua*" OR "urugua*" OR "venezuela" OR "bolivia" OR "chile" OR "colombia" OR "ecuador" OR "equador" OR "guyana" OR "guiana" OR "peru" OR "surinam*")) AND (ab:((ocorrência OR occurrence OR ocurrencia OR occurrence OR exposição OR exposure OR exposición OR exposition OR contaminação OR contamination OR contaminación)))	2122
Google Scholar	"aflatoxin*" AND ("argentina" OR "brazil" OR "brasil" OR "paragua*" OR "urugua*" OR "Venezuela" OR "Bolívia" OR "chile" OR "Colombia" OR "Ecuador" OR "equador" OR "Guyana" OR "Guiana" OR "peru" OR "Surinam*")	100
OpenGrey	("aflatoxin" OR "aflatoxin b1" OR "aflatoxin b2" OR "aflatoxin g1" OR "aflatoxin g2" OR "aflatoxin m1" OR "aflatoxin q1" OR "AFB1-N7-Gua" OR "AFB1-lysine" OR "aflatoxin b1-lysine" OR "afb1-lys" OR "aflatoxicol" OR "AFB1" OR "AFB2" OR "AFG1" OR "AFG2" OR "AFM1" OR "AFM2" OR "AFOH")	41
ProQuest	("aflatoxin" OR "aflatoxin b1" OR "aflatoxin b2" OR "aflatoxin g1" OR "aflatoxin g2" OR "aflatoxin m1" OR "aflatoxin q1" OR "AFB1-N7-Gua" OR "AFB1-lysine" OR "aflatoxin b1-lysine" OR "afb1-lys" OR "aflatoxicol" OR "AFB1" OR "AFB2" OR "AFG1" OR "AFG2" OR "AFM1" OR "AFM2" OR "AFOH") AND stype.exact ("Dissertations & Theses")	167
BDTD	("aflatoxin" OR "aflatoxin b1" OR "aflatoxin b2" OR "aflatoxin g1" OR "aflatoxin g2" OR "aflatoxin m1" OR "aflatoxin q1" OR "aflatoxinas" OR "aflatoxina" OR "aflatoxina b1" OR "aflatoxina b2" OR "aflatoxina g1" OR "aflatoxina g2" OR "aflatoxina m1" OR "aflatoxina q1" OR "AFB1-N7-Gua" OR "AFB1-lysine" OR "AFB1-laysine" OR "aflatoxin b1-lysine" OR "afb1-lys" OR "afb1-lays" OR "aflatoxicol" OR "AFB1" OR "AFB2" OR "AFG1" OR "AFG2" OR "AFM1") E Todos os campos:(ocorrência OR occurrence OR ocurrencia OR occurrence OR exposição OR exposure OR exposición OR exposition OR contaminação OR contamination OR contaminación))	244

Tabela S2: Adaptação do instrumento de avaliação crítica para relatórios de estudos de dados de prevalência do Joanna Briggs Institute (JBI).

(JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data*)

Pergunta original	Pergunta adaptada
1. Was the sample frame appropriate to address the target population?	1. Was the sample frame appropriate to address the target population?
2. Were study participants recruited in an appropriate way?	2. Were study samples collected in an appropriate way?
3. Was the sample size adequate?	3. Was the sample size adequate?
4. Were the study subjects and setting described in detail?	4. Were the study samples and the setting described in detail?
5. Was data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	Not applicable
6. Were valid methods used for the identification of the condition ?	6. Were valid methods used for the quantification of the substance ?
7. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants ?	7. Was the substance measured in a standard, reliable way for all samples ?
8. Was there appropriate statistical analysis?	8. Was there appropriate statistical analysis?
9. Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	Not applicable

*Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):147–153.

Para utilização do instrumento foram consideradas como unidades de análise, em lugar de “participantes” do estudo as “amostras de leite” pesquisadas e, em lugar de “condição pesquisada”, a presença/concentração de “Aflatoxina” nas amostras dos estudos incluídos. Nesta perspectiva foi também adaptada a interpretação das respostas esperadas em cada questão, detalhada no guia de uso do instrumento (Munn et al. 2015). As respostas possíveis foram: Sim (Yes), Não (No), Não Claro (*Unclear*). As perguntas que não eram aplicáveis ao tipo de pesquisa incluídas nesta revisão foram excluídas da análise.