

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Juliane Viero Feldman

EXPOSIÇÃO A COMPOSTOS CARCINOGENICOS ATRAVÉS DA ALIMENTAÇÃO

Porto Alegre

2017

Juliane Viero Feldman

EXPOSIÇÃO A COMPOSTOS CARCINOGENICOS ATRAVÉS DA ALIMENTAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Graduação do curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial e obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Nutrição

Orientador: Prof^a. Dr^a. Juliane Elisa Welke

Porto Alegre

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Feldman, Juliane Viero

Exposição a Compostos Carcinogênicos Através da
Alimentação / Juliane Viero Feldman. -- 2017.

65 f.

Orientadora: Juliane Elisa Welke.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2017.

1. compostos tóxicos. 2. câncer. 3. dieta. 4.
toxicidade. I. Welke, Juliane Elisa, orient. II.
Título.

Juliane Viero Feldman

EXPOSIÇÃO A COMPOSTOS CARCINOGENÉTICOS ATRAVÉS DA ALIMENTAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Comissão de Graduação do curso de Nutrição.

Porto Alegre, 2 de agosto de 2017.

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova o trabalho de conclusão de curso elaborado por Juliane Viero Feldman, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Dr. Flávio Fonseca Veras
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profª Drª Vanuska Lima da Silva
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profª Drª Juliane Elisa Welke – Orientadora
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RESUMO

A alimentação é a base da sobrevivência humana, pois ela fornece os nutrientes necessários para a manutenção da saúde. Entretanto, a população está exposta a diversos compostos tóxicos através da dieta, alguns destes com potencial carcinogênico para humanos. O câncer é uma das principais causas de morte no mundo e dentre os fatores relacionados a esta patologia, a dieta representa de 30 a 35% das causas. O objetivo deste trabalho foi verificar as possibilidades de exposição a compostos carcinogênicos através da alimentação usando dados da literatura publicados preferencialmente a partir de 2013. Os compostos carcinogênicos, incluindo o benzopireno (BaP), bifenilas policloradas (PCBs) e a tetraclorodibenzodioxina (TCDD), podem contaminar os alimentos através da poluição ambiental, ou serem provenientes da atividade fúngica, como por exemplo, as aflatoxinas (AFs). Além disso, no processamento dos alimentos pode ocorrer a formação de etanol, acetaldeído (AA) e BaP. O consumo de carnes processadas também tem sido associado à ocorrência de câncer devido ao uso do nitrato/nitrito nesses produtos. A redução da exposição humana aos compostos provenientes da poluição ambiental pode ser feita através do controle do lançamento de compostos tóxicos ao ambiente e/ou tratamento dos resíduos industriais para evitar a contaminação do ar, solo e água dos rios/mares. Maior fiscalização focada na ocorrência destes compostos no ambiente também pode contribuir para a redução da contaminação dos alimentos. Além disso, evitar o consumo de alimentos produzidos próximos de regiões metropolitanas e industrializadas pode também levar à redução da exposição a compostos provenientes da poluição ambiental. Em relação às AFs, o controle é alcançado através de boas práticas durante o cultivo/colheita/transporte/processamento dos alimentos, além do uso de fungicidas no campo e controle da umidade no armazenamento. Para diminuir a exposição ao AA, cepas de *Saccharomyces cerevisiae* modificadas geneticamente para produzir menor concentração desse aldeído podem ser usadas na produção de bebidas. Em relação ao etanol, como não há níveis seguros, o consumo de bebidas alcoólicas, especialmente as destiladas, deve ser evitado. Eliminar a gordura das carnes antes de cozinhar, reduzir o tempo da grelha e evitar de consumir as partes torradas da carne são estratégias que diminuem a exposição ao BaP formado durante o processamento de alimentos que envolvem queima da madeira. Além disso, extratos

vegetais que contêm nitrato têm sido estudados como fontes alternativas para evitar uso de nitratos sintéticos. Dessa forma, cabe ao profissional de nutrição estar atento a estas variáveis e orientar os indivíduos em relação as suas escolhas alimentares, quantidades a serem consumidas, frequência de consumo dos alimentos indicados e das formas de preparo dos alimentos que minimizem a exposição a compostos potencialmente carcinogênicos.

Palavras-chave: compostos tóxicos, câncer, dieta, toxicidade, acetaldeído, etanol, benzo[a]pireno, aflatoxina, bifenilas policloradas, tetraclorodibenzodioxina, carne processada

ABSTRACT

Food is the basis of human survival, since it provides the nutrients for health maintenance. However, the population is exposed to several toxic compounds through diet, some of them with carcinogenic potential for humans. Cancer is one of the main causes of death in the world and among the factors related to this pathology, the diet represents 30 to 35% of the causes. The objective of this study was to verify the possibility of exposure to carcinogenic compounds through diet using published literature data preferably from 2013. Carcinogenic compounds, including benzopyrene (BaP), polychlorinated biphenyls (PCBs) and tetrachlorodibenzodioxine (TCDD), can contaminate food through environmental pollution, or come from fungal activity such as aflatoxins (AFs). The formation of ethanol, acetaldehyde (AA) and BaP may occur during food processing. The consumption of processed meats has also been associated with the occurrence of cancer due to the use of nitrate/nitrite in these products. The reduction of human exposure to compounds from environmental pollution can be done by controlling the release of toxic compounds to the environment and/or treating industrial waste to avoid contamination of air, soil and water from rivers/seas. The monitoring focused on the occurrence of these compounds in the environment can also contribute to the reduction of food contamination. Furthermore, the consumption of food produced near metropolitan and industrialized regions may be avoided. In relation to AFs, control is achieved through good practices during the cultivation/harvesting/transportation/processing of food, besides the use of fungicides in the field and humidity control in storage. The reduction of AA exposure may occur if strains of *Saccharomyces cerevisiae* genetically modified are used to produce lower concentration of this aldehyde in beverages production. Regarding ethanol, since there are no safe levels, its consumption should be avoided. Elimination of the fat from meat before cooking, in addition of the reduction of the time of grilling and avoiding to consume the roasted parts of the meat are strategies that reduce the exposure to the BaP formed during the food processing that involve burning the wood. In addition, plant extracts containing nitrate have been studied as alternative sources to avoid use of synthetic nitrates. Thus, the nutrition professional should be aware of these variables and guide their patients in relation to their food choices, quantities to be consumed, frequency of consumption of the indicated foods and

forms of food preparation that minimize exposure to potentially carcinogenic compounds.

Keywords: toxic compounds, cancer, diet, toxicity, acetaldehyde, ethanol, benzo[a]pyrene, aflatoxin, polychlorinated biphenyls, tetrachlorodibenzodioxine, processed meat

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Acetaldeído
ABICAB	Associação Brasileira da Indústria de Chocolate, Cacau, Amendoim, Balas e Derivados
ADH	Álcool Desidrogenase
AhR	Receptor de Hidrocarboneto Arílico
ALDH	Aldeído Desidrogenase
AF	Aflatoxina
AFB1	Aflatoxina B1
AFM1	Aflatoxina M1
BaP	Benzo[a]pireno
CCR	Câncer Colorretal
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
MEOS	<i>Microsomal ethanol oxidizing system</i> , em português: Sistema microssomal de degradação do etanol
HPA	Hidrocarboneto Policíclico Aromático
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> , em português: Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCBs	<i>Polychlorinated Biphenyls</i> , em português: Bifenilas Policloradas
PVC	Policloreto de Vinila
TCDD	Tetraclorodibenzodioxina
POPs	Poluentes Orgânicos Persistentes
RASFF	<i>Rapid Alert System for Food and Feed</i> , em português: Sistema de Alerta Rápido para Gêneros Alimentícios e Alimentos para Animais
RL	Radicais Livres
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> , em português: Ácido ribonucleico
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> , em português: Espécies Reativas de Oxigênio
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3 METODOLOGIA	13
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4.1 Câncer e Alimentação	14
4.1.1 Acetaldeído (AA).....	19
4.1.2 Etanol	19
4.1.3 Aflatoxinas (AFs)	23
4.1.4 Benzo[a]pireno (BaP).....	28
4.1.5 Bifenilas Policloradas (PCBs).....	31
4.1.6 Tetraclorodibenzodioxina (TCDD)	34
4.1.7 Carne Processada.....	35
4.2 Estratégias para Reduzir a Formação/Exposição a Compostos Genotóxicos Através da Alimentação	38
4.2.1 Acetaldeído.....	38
4.2.2 Etanol	38
4.2.3 Aflatoxinas.....	39
4.2.4 PCBs, TCDD e Benzo[a]pireno	40
4.2.5 Carne Processada.....	41
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
6 REFERÊNCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

Os alimentos podem conter vários constituintes, incluindo aqueles que são essenciais para a manutenção da saúde, como vitaminas, minerais, carboidratos, proteínas e lipídeos, e outros com potencial tóxico. Alguns compostos tóxicos encontrados em alimentos apresentam potencial carcinogênico (ABNET, 2007; BRINDHA et al., 2014; CARVALHO et al., 2014; CIECIERSKA et al., 2013; TAREKE et al., 2002; NEME et al., 2017) tornando-se um real motivo de preocupação para a população, uma vez que o câncer é uma das principais causas de morte no mundo. Atualmente, em nível mundial, 8,2 milhões de pessoas morrem por ano em decorrência do câncer, sendo que no Brasil, foram registradas 223,4 mil mortes segundo a última avaliação do Instituto Nacional do Câncer (INCA) divulgada em 2015. Além disso, os gastos com saúde pública relacionados a esta doença ultrapassam 100 bilhões de dólares por ano (INCA, 2015).

Segundo o INCA, cerca de 30 a 35% das causas de câncer estão relacionadas a dieta inadequada (excesso ou déficit nutricional, exposição a compostos tóxicos e ingestão de álcool). Portanto, é de fundamental importância entender de que forma os compostos tóxicos contaminam ou são formados no processamento dos alimentos, saber quais são os possíveis efeitos tóxicos para humanos, bem como em quais alimentos estão presentes em maiores concentrações. Dessa forma, esses dados podem auxiliar os nutricionistas na definição de dietas seguras tendo em vista que essas substâncias presentes nos alimentos podem representar risco à saúde humana. Cabe ao nutricionista orientar seus pacientes em relação às suas escolhas alimentares, quantidades a serem consumidas, frequência de consumo e as formas de preparo dos alimentos com o objetivo de minimizar a exposição a compostos potencialmente carcinogênicos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar, com base na literatura, as possibilidades de exposição a compostos carcinogênicos através da dieta.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar a ocorrência em alimentos dos compostos classificados pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (do inglês: do inglês *International Agency for Research on Cancer*, IARC) como comprovadamente carcinogênicos para humanos;
- Relatar os mecanismos de formação/contaminação dos compostos carcinogênicos em alimentos;
- Descrever as reações envolvidas na metabolização/biotransformação dos compostos carcinogênicos no organismo;
- Revisar os efeitos tóxicos dos compostos carcinogênicos encontrados nos alimentos;
- Propor estratégias para reduzir a exposição a estes compostos.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, do tipo revisão bibliográfica.

As etapas desse estudo compreenderam:

1) Seleção dos compostos comprovadamente carcinogênicos para humanos que podem ser encontrados nos alimentos a partir da lista de classificação de compostos de acordo com a carcinogenicidade elaborada pela IARC.

2) Verificação da ocorrência, efeitos tóxicos, mecanismos de contaminação/formação e estratégias para minimizar a exposição aos compostos carcinogênicos encontrados em alimentos.

Artigos científicos em inglês e português publicados preferencialmente entre 2013 e junho de 2017 nas bases de dados *Pubmed*, *Scopus*, *Scielo* e *Web of Science* foram considerados. A busca pelos estudos foi feita usando o nome do composto carcinogênico e a palavra alimento.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos 140 artigos científicos de um total de 2642 estudos publicados preferencialmente a partir de 2013 sobre a exposição humana a compostos carcinogênicos através da alimentação. Os artigos que tratavam da toxicidade, mecanismo de formação, ocorrência, fatores que influenciam nos níveis destes compostos em alimentos e estratégias para minimizar a exposição humana foram citados no presente estudo. Os dados mais recentes publicados nos sites da Organização Mundial da Saúde (OMS), IARC e INCA sobre a ocorrência de câncer também foram relatados.

4.1 Câncer e Alimentação

Existem diversos fatores que podem causar o câncer incluindo, herança genética, hábitos alimentares inadequados, uso de álcool e tabaco, sedentarismo, exposição à radiação ultravioleta e poluição ambiental, entre outros. Segundo os dados mais recentes do INCA, o número de mortes no Brasil devido ao câncer aumentou 31% desde 2000 até 2015 e chegou a mais de 200 mil óbitos no final de 2015. No Brasil, para o ano de 2017, estima-se a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer (INCA, 2017). A OMS estima a ocorrência de 27 milhões novos casos de câncer até 2030 em todo o mundo, com uma estimativa de 17 milhões de óbitos causados pela instalação de células tumorais. De acordo com a OMS, os países em estágio de desenvolvimento serão os mais afetados (OMS, 2017).

Os tipos de câncer mais incidentes no mundo ocorreram no pulmão (1,8 milhão de casos por ano), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes atingem pulmão (16,7% dos casos de câncer), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas têm sido mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%) (INCA, 2017). As causas mais comuns de morte por câncer em 2012 no mundo estão relacionadas ao pulmão (1,6 milhão de mortes), fígado (745 mil mortes) e estômago (723 mil mortes) (IARC, 2017; INCA, 2017; FERLAY et al., 2015).

O excesso ou déficit nutricional, exposição a compostos carcinogênicos e ingestão de álcool são fatores determinantes para o aumento do risco de câncer (CARVALHO et al., 2014; CIECIERSKA et al., 2013). Atualmente sabemos que a

maior parte das causas de câncer são atribuídas a fatores ambientais, que incluem dieta (30 a 35%), tabagismo (25 a 30%) e álcool (4 a 6%) e ao estilo de vida, como o sedentarismo, por exemplo. Segundo a IARC (2017), a dieta pode estar relacionada a alguns tipos de câncer, principalmente fígado, intestino (especialmente cólon), estômago e reto. Em relação ao álcool, seu consumo pode estar associado aos seguintes tipos de câncer: cérebro, cavidade oral, faringe (garganta), laringe, esôfago, hepatocarcinoma, entre outros (NELSON et al., 2013).

Em relação ao câncer de intestino ou câncer colorretal (CCR), o número de mortes no Brasil foi de 15.415, sendo 7.387 homens e 8.024 mulheres no ano de 2013. Para o período de 2016/7, a estimativa de novos casos foi de 34.280, sendo 16.660 homens e 17.620 mulheres (INCA, 2017). Dentre as evidências científicas, sugere-se que o risco do CCR é significativamente aumentado pelo consumo de carne processada, especialmente salame, linguiça, salsicha, bacon, hambúrguer, presunto, entre outros (AYKAN, 2015; KLURFELD, 2015; WANG et al., 2016).

O câncer de estômago (ou câncer gástrico) também pode estar relacionado com a dieta, incluindo como fatores de risco o consumo de altas concentrações de cloreto de sódio de alguns alimentos industrializados e nitrato/nitrito presente nos defumados (CHENG et al., 2016; HU, et al., 2015; SONG et al., 2014). Os compostos carcinogênicos encontrados nos alimentos podem interagir diretamente com as células epiteliais gástricas e causar mutação genética. Além disso, um alto consumo de cloreto de sódio demonstrou danificar a mucosa gástrica, podendo contribuir para a patologia (GADDY et al., 2013).

Outro tipo de câncer considerado frequente na população ocorre no fígado e está associado primeiramente com o vírus da Hepatite B e C. Entretanto, há outros fatores de risco relacionados a este tipo de câncer incluindo a exposição à aflatoxina (AF) (MA et al., 2017). Esta toxina interfere na replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA), pois atua como iniciadora da carcinogênese. O vírus da hepatite e medicamentos, como por exemplo, o paracetamol, são considerados promotores do câncer, ou seja, induzem a proliferação da célula que sofreu uma modificação no DNA (GOMES et al., 2013).

Outro ponto crítico para o aumento do risco de câncer através da alimentação é a partir de compostos tóxicos provenientes da poluição industrial, queima de carvão/lixo, escapamento de veículos, uso de óleos lubrificantes em motores, entre

outros (CACHADA et al., 2013). A contaminação dos alimentos devido a poluição atmosférica ocorre via adsorção dos compostos tóxicos no material particulado que se deposita sobre os alimentos (ALBANESE et al., 2015; BRINDHA et al., 2014; SU et al., 2014). Os principais compostos tóxicos que a população está exposta através da poluição ambiental são os Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPAs), bifenilas policloradas e dioxinas (CAO et al., 2013).

A IARC classifica as substâncias tóxicas em quatro grupos de acordo com a carcinogenicidade para humanos: no grupo 1 estão os compostos carcinogênicos, o grupo 2 inclui substâncias provavelmente carcinogênicas (2A, limitadas evidências de carcinogenicidade em humanos, mas suficientes em animais), e possivelmente carcinogênicas (2B, limitadas evidências de carcinogenicidade em humanos e insuficientes em animais), no grupo 3 estão as substâncias sobre as quais são necessários mais estudos para que a IARC se posicione em relação à carcinogenicidade, e no grupo 4 estão incluídos os agentes provavelmente não carcinogênicos.

Até o momento, a IARC classificou 1024 substâncias/situações de exposição de acordo com a carcinogenicidade, destas 132 foram identificadas como carcinogênicas para humanos, incluindo acetaldeído (AA), etanol, AF, BaP, bifenilas policloradas (PCBs) e dioxinas que podem estar associadas ao desenvolvimento de câncer relacionado à dieta. A Tabela 1 apresenta a ocorrência destes compostos em alimentos, bem como os níveis que têm sido detectados. Estes compostos tóxicos podem estar presentes nos alimentos devido à formação durante o processamento de alimentos/bebidas (BaP, AA e etanol), contaminação fúngica (AF) ou contaminação ambiental (BaP, PCBs e tetraclorodibenzodioxina). Além disso, o consumo de carne processada também foi recentemente relacionado ao câncer devido a presença de aditivos empregados no processamento, como os nitritos, que auxiliam no aumento do tempo de prateleira desses produtos (MICHA et al., 2015).

Tabela 1 – Ocorrência em alimentos de compostos tóxicos com potencial carcinogênico.

COMPOSTO TÓXICO	ALIMENTO	CONCENTRAÇÃO (µg/Kg ou L) ^a	REFERÊNCIA
Acetaldeído	Iogurte	2400 – 17400	UEBELACKER et al., 2011
	Vinho Branco	24700 – 171000	PAIANO et al., 2014
	Vinho Rosé	71900 - 110000	PAIANO et al., 2014
	Frutas	73000 – 81000	JEONG et al., 2015
Aflatoxina	Amendoim	317,1	MOREIRA et al., 2016
	Arroz	3,82	HUONG et al., 2016
	Avelã	4,42	KABAK, 2016
	Café	0,25 – 13,12	GARCÍA-MORALEJA et al., 2015
	Castanha do Pará	< 8,0	MOREIRA et al., 2016
	Farinha de trigo	0,001	KARA et al., 2015
	Figo	0,1 – 28,2	KABAK, 2016
	Leite	0.0195	PICININ et al., 2013
	Massa e lasanha	< 0,04 – 49,2	IQBAL et al., 2014
	Milho	1 – 10	REGES et al., 2016
Queijo	0.0046	ROSITA et al., 2017	
Benzo[a]pireno	Açúcar	0,07 – 4,03	SINGH et al., 2016
	Bebidas a base de cana de açúcar	0,013 – 51,57	MACHADO et al., 2014
	Chá e Café	3,8 – 3091,1	OLESEN et al., 2015
	Carne de porco	0,15 – 34,65	AASLYNG et al., 2013
	Frango	1,1 – 31,74	AASLYNG et al., 2013
	Frutas e vegetais processados	1,097 – 335,7	OSSAI et al., 2015
	Iogurte	7,12 – 12,8	HERNÁNDEZ et al., 2015 LUZARDO RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013 LUZARDO, ZUMBADO et al., 2013
	Leite	5,4 – 147,2	GIRELLI et al., 2014 LUZARDO, RODRÍGUEZ-

			HERNÁNDEZ et al., 2013 LUZARDO, ZUMBADO et al., 2013
	Leite em pó	0,42	LONDONO et al., 2013
	Nozes secas ou processadas	0,94 – 4,57	MUNTEAN et al., 2013
	Óleos vegetais	0,5 – 234,3	KANG et al., 2014. LUZARDO RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013
	Ovo	49,6 – 496,3	LUZARDO, ZUMBADO et al., 2013
	Produtos processados a base de cereais	0,57 – 880	IWEGBUE et al., 2015
	Queijo	0,2 – 1643,18	ESPOSITO et al., 2015
	Sal	0,33 – 7,02	KIM et al., 2014
Bifenilas policloradas ^b	Carne bovina	$4,2 \cdot 10^{-4}$	COSTOPOULOU et al., 2013
	Carne de frango	$2,0 \cdot 10^{-5}$	USDA, 2015
	Carne de ovelha	$3,5 \cdot 10^{-4}$	COSTOPOULOU et al., 2013
	Carne de peru	$9,0 \cdot 10^{-6}$	USDA, 2015
	Carne de porco	$2,0 \cdot 10^{-5}$	RAUSCHER-GABERNIG et al., 2013
	Peixe - Cavala	$5,9 \cdot 10^{-4}$	HASSAN et al., 2013
	Peixe - Corvina	$2,8 \cdot 10^{-2}$	HASSAN et al., 2013
Tetraclorodibenzodioxina	Carne bovina	$5,5 \cdot 10^{-4}$	COSTOPOULOU et al., 2013
	Alimentos (vários)	$5,6 \cdot 10^{-4}$	MARANGHI et al., 2013
	Carne bovina (bife)	$6,6 \cdot 10^{-3}$	DEARFIELD et al., 2013

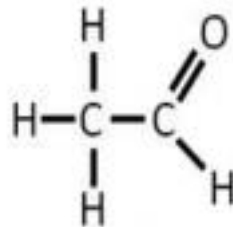
a faixa de concentração encontrada nos estudos publicados na literatura. A concentração média do composto tóxico foi mencionada apenas quando a faixa de concentração não foi reportada pelos autores.

b quantificação expressa em kg de gordura

4.1.1 Acetaldeído (AA)

Os aldeídos podem ser formados durante a fermentação pela ação das leveduras e ocorrem em bebidas alcoólicas. O principal aldeído formado em bebidas é o AA (Figura 1), que é também comumente encontrado em frutas maduras, como um produto intermediário da respiração (JEONG et al., 2015). A oxidação do etanol durante a elaboração, armazenamento ou consumo de bebidas alcoólicas também resulta na formação de AA. Entretanto, há pouca informação na literatura sobre os níveis de AA em alimentos, uma vez que sua determinação tem sido focada na ocorrência em bebidas alcoólicas, especialmente vinhos (CHUNG et al., 2015).

Figura 1. Estrutura química do acetaldeído



Fonte: EDAGI et al., 2009.

A principal fonte de exposição ao AA é através do metabolismo do álcool ingerido a partir das bebidas alcoólicas. Os efeitos tóxicos do AA e etanol estão associados e são abordados na literatura em conjunto, visto que esses dois compostos ocorrem concomitantemente em bebidas fermentadas. Além disso, nos seres humanos, o AA é um metabólito do etanol, que é oxidado no fígado para AA e depois para acetato pela álcool desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase (ALDH), respectivamente. Além disso, o AA pode ser instantaneamente produzido na cavidade oral por microrganismos presentes na saliva, a partir do etanol após um único gole de uma bebida alcoólica (PAIANO et al., 2014). O AA, associado ao consumo de bebidas alcoólicas, está relacionado aos cânceres da cavidade oral, faringe e laringe, bem como pode atuar diretamente sobre as células hepáticas favorecendo o aparecimento do hepatocarcinoma.

4.1.2 Etanol

Estima-se em nível mundial que 2 bilhões de pessoas consomem bebidas alcoólicas regularmente, sendo que o consumo da cerveja e vinho constitui a principal forma de exposição ao etanol (JOMAR et al., 2014; LÁZARO, 2016). A IARC classificou o etanol e seu primeiro metabólito produzido durante a metabolização no corpo humano, o AA, como compostos carcinogênicos pertencente ao grupo 1, o que significa que atingiu o nível mais elevado de evidência para um efeito cancerígeno em seres humanos e animais (IARC, 2017).

Dados epidemiológicos identificaram o consumo crônico de álcool como fator de risco significativo para certos tipos de câncer de cabeça e pescoço, principalmente cânceres da cavidade oral (excluindo os lábios), faringe (garganta) e laringe (PRAUD et al., 2016). As pessoas que consomem 50 ou mais mililitros de álcool por dia têm risco duas a três vezes maior de desenvolver esses cânceres do que os indivíduos que não bebem (NELSON et al., 2013).

A concentração de etanol varia dependendo do tipo de bebida alcoólica (Tabela 2). Os destilados como o uísque, vodka e rum se destacam como as bebidas com maior concentração alcoólica de acordo com os Padrões de Identidade e Qualidade estabelecidos para bebidas pelo Ministério da Agricultura (BRASIL, 2017).

Tabela 2. Teor alcoólico de bebidas de acordo com os Padrões de Identidade e Qualidade estabelecidos para bebidas pelo Ministério da Agricultura (BRASIL, 2017)

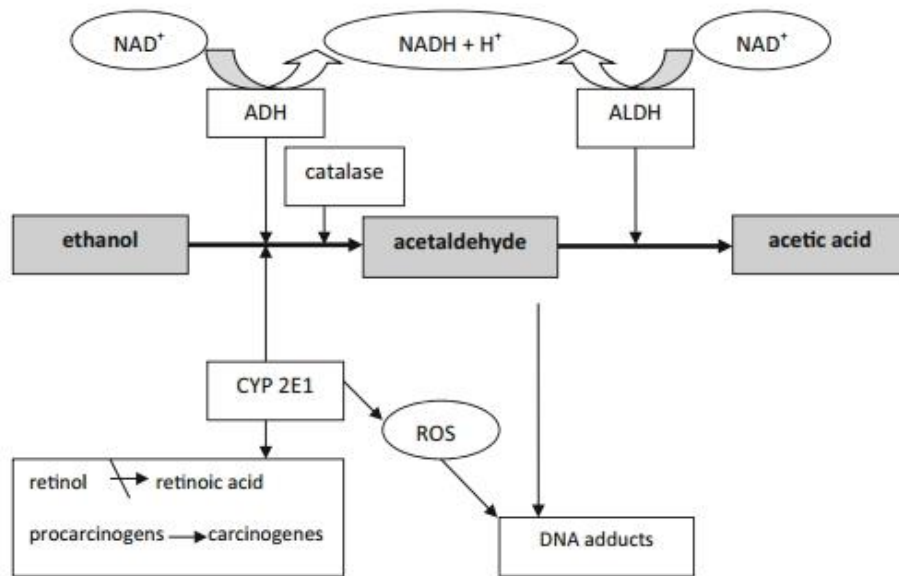
Bebida	Álcool (%)
Aguardente	38-54
Cachaça	38-48
Cerveja	> 0,5
Licor	15 a 54
Rum	35 a 54
Vinho	7-14
Vodka	36 a 54
Uísque	38 a 54

O consumo de bebidas alcoólicas também pode aumentar o risco de desenvolver um tipo específico de câncer de esôfago denominado carcinoma epidermoide esofágico. O risco para desenvolver câncer de mama, câncer colorretal e hepatocarcinoma também são significativamente aumentados devido ao consumo de bebidas alcoólicas (ROSA e SILVA, et al., 2013; ZAKHARI, et al., 2015).

O etanol e o AA são carcinogênicos, pois podem ligar-se ao DNA, sendo que também foi demonstrado que estes dois compostos interferem no processo de reparo do DNA, pois inibem a O6 metil-guaniltransferase, uma enzima importante para o reparo de adutos (STRANO et al., 2016). Além disso, o etanol revelou ser citotóxico, sendo que atua na destruição das células que revestem os tecidos epiteliais da cavidade oral, da faringe e do esôfago. Devido ao potencial citotóxico do etanol, as células-tronco localizadas nas camadas mais profundas da mucosa, que não estão diretamente expostas ao etanol, se dividem para substituir as células mortas. Quando estas células se dividem, se tornam expostas ao etanol que pode provocar alterações no seu DNA e aumentar o risco de transformação maligna. Além disso, estima-se que as células da mucosa oral se dividem a cada 14-20 dias e as do esôfago a cada 21 dias. Estas taxas de divisão aumentam quando o etanol é ingerido, o que potencializa a probabilidade de ocorrer dano ao DNA, sendo que o efeito citotóxico é dependente da concentração de etanol consumida (LÁZARO, 2015).

Os mecanismos biológicos envolvidos na metabolização do etanol estão ilustrados na Figura 2, onde, além da ADH, existem mais duas rotas de metabolização: sistema microsossomal de degradação do etanol (do inglês: *Microsomal ethanol oxidizing system* - MEOS) que expressa a enzima CYP 2E1 e a rota da catalase (ORYWAL et al., 2017; WANG, F. et al., 2016).

Figura 2. Metabolismo do álcool no fígado e seu papel simplificado na carcinogênese



Fonte: ORYWAL et al., 2017.

O etanol pode ser oxidado a AA via ADH, e este aldeído pode formar um aduto com o DNA, desempenhando um papel importante na carcinogênese. Os adutos, tais como N2-etilideno-20-desoxiguanosina, N2-etil-20-desoxiguanosina e 1, N2-propano-20-desoxiguanosina, causam erros de polimerase e induzem mutações em genes críticos. Além disso, eles podem levar à ativação de proto-oncogenes, inativação de genes supressores de tumores na replicação de células e inibição de muitas enzimas importantes de caminhos de síntese de DNA (STRANO et al., 2016). O MEOS encontra-se mais desenvolvido nos hepatócitos de alcoolistas. As enzimas microsossomais pertencem à família de proteínas chamadas citocromos, sendo que a responsável pela oxidação do etanol chama-se P450 2E1 ou CYP 2E1 (NA et al., 2017). O consumo crônico de álcool provoca a ativação do MEOS e expressão da CYP 2E1. A indução da expressão de CYP 2E1 é uma das vias centrais pelas quais o etanol gera espécies reativas de oxigênio (ROS). Além disso, uma importante consequência da oxidação do etanol a acetaldeído é o aumento nos índices de NADH/NAD, que elevam a atividade da xantina oxidase, uma enzima geradora de radicais livres. Sabe-se que ROS podem causar dano oxidativo a proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (LU et al., 2015; SEITZ et al., 2013). Adicionalmente, o consumo de álcool modifica a capacidade antioxidante do organismo, reduzindo tanto a

atividade dos mecanismos enzimáticos como a dos não-enzimáticos, levando ao estado de desequilíbrio chamado estresse oxidativo. Dessa forma, o estresse oxidativo gerado pelo etanol através do aumento da formação de radicais superóxido e hidroxila via mitocôndria pelas enzimas citocromo P450 ataca carboidratos, proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, provocando danos que poderão levar à morte celular. Este mecanismo de toxicidade do etanol pode contribuir para a ocorrência de doenças do fígado, causando lesão isquêmica crônica mediada pela aterosclerose da aorta e artéria hepática (OSNA et al., 2016).

A contribuição da enzima catalase na oxidação do etanol não é expressiva, mas pode ser aumentada quando quantidades significativas do radical livre peróxido de hidrogênio tornam-se disponíveis após o consumo de etanol. Como muitos pró-carcinógenos são ativados por essa rota enzimática, pode-se esperar uma maior ativação de outros compostos genotóxicos encontrados em alimentos frente à ingestão contínua de bebidas alcoólicas (ORYWAL et al., 2017). O principal caminho para a eliminação do etanol através da urina é a sua oxidação a AA pela ADH, seguido da transformação em ácido acético catalisada pela ALDH (ORYWAL et al., 2017).

No Brasil, em 2006, iniciou-se um programa chamado Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), para avaliação do uso de álcool pela população adulta das 26 capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal (BRASIL, 2014). Dados do VIGITEL revelam que 40% dos brasileiros consomem habitualmente bebidas alcoólicas, sendo que quase 42% destes o fazem de forma abusiva. Além disso, foi relatado que o consumo abusivo de álcool é mais frequente entre os homens (GARCIA et al., 2015). Portanto, tornam-se necessárias políticas públicas de saúde levando em consideração o risco causado pelo consumo do álcool e o grande prejuízo acarretado a saúde, como o aumento do risco de desenvolver alguns tipos de câncer.

4.1.3 Aflatoxinas (AFs)

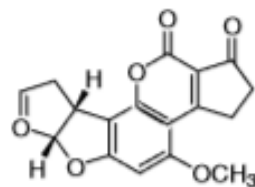
Os fungos produzem inúmeras substâncias com estruturas químicas e atividade biológica variadas. Alguns deles produzem metabólitos secundários tóxicos, chamados micotoxinas, que desempenham um papel importante na contaminação dos alimentos. As condições climáticas dos países tropicais

favorecem a proliferação de fungos durante o cultivo dos produtos agrícolas, em especial grãos (COSTANZO et al., 2015). Além disso, o armazenamento dos cereais sob condições inadequadas (umidade superior a 14%) favorece o crescimento de fungos e produção de micotoxinas (HUONG et al., 2016). O tipo e concentração de micotoxinas produzidas pelos fungos dependem de fatores determinantes, como cepa fúngica, técnicas de cultivo, condições do solo, umidade relativa do ar, temperatura e atividade de água do alimento (IRAM, 2016).

As micotoxinas mais comumente encontradas em alimentos são as AFs, ocratoxinas, tricotecenos, fumonisinas, zearalenona, citrinina e patulina. As AFs são as únicas micotoxinas consideradas comprovadamente carcinogênicas para humanos, cujos principais fungos produtores são *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *A. nonimus* (NAULT, 2014).

Dentre as AFs, a Aflatoxina B1 (AFB1, Figura 3) é conhecida como uma das moléculas com maior potencial carcinogênico, em particular para o fígado. AFB1 tem sido identificada como responsável por causar hepatotoxicidade em diversas áreas do mundo (GARCÍA-MORALEJA et al., 2015; WENG et al., 2017). Segundo o Sistema de Alerta Rápido de Alimentos para o Consumo Humano e Animal da Comissão Europeia (do inglês: *Rapid Alert System for Food and Feed*, RASFF), as AFs ficaram em segundo lugar (perdendo apenas para a contaminação de peixes com mercúrio) no número de notificações, com destaque para a contaminação de nozes, produtos de nozes e cereais (RASFF, 2014).

Figura 3. Estrutura química da aflatoxina B1.



Aflatoxina B1

Fonte: MURPHY et al., 2006.

Para proteger os consumidores, limites máximos permitidos (LMP) são fixados em muitos países, tanto para produtos agrícolas primários como para

alimentos processados. No Brasil, para produtos a base de cereais, feijão ou produtos a base de cacau o LMP para as AFs é de 5 µg/kg e para amendoim, milho, castanhas com casca e especiarias é de 20 µg/kg. Em relação à Aflatoxina M1 (AFM1), um produto da biotransformação da AFB1, os LMP para leite fluido é de 0,5 µg/kg, enquanto para queijos é de 2,5 µg/kg (ANVISA, 2011).

Um dos principais alimentos relacionados à contaminação por AFs é o amendoim e seus produtos derivados. A ocorrência de AFs é muito frequente no amendoim devido às características desta cultura, incluindo o seu desenvolvimento no interior de uma vagem submersa no solo que favorecem o desenvolvimento de fungos e produção de metabólitos secundários. Além disso, quando o amendoim é colhido, ensacado e armazenado com elevada umidade pode ocorrer o desenvolvimento de fungos e AF. Danos mecânicos causados na vagem durante a colheita, transporte e armazenamento também são importantes para favorecer a contaminação fúngica no amendoim (ASHIQ, 2015).

Além do amendoim, as AFs podem ocorrer num amplo conjunto de alimentos crus, que incluem milho, trigo, centeio, oleaginosas, figos, nozes, café, especiarias e frutas secas (Tabela 1). Entre os produtos de origem animal destaca-se a presença destas toxinas em leite, ovos e carnes. A contaminação desses alimentos ocorre quando os animais ingerem rações contaminadas com estas micotoxinas (HUONG et al., 2016; KOOPRASERTYING et al., 2016).

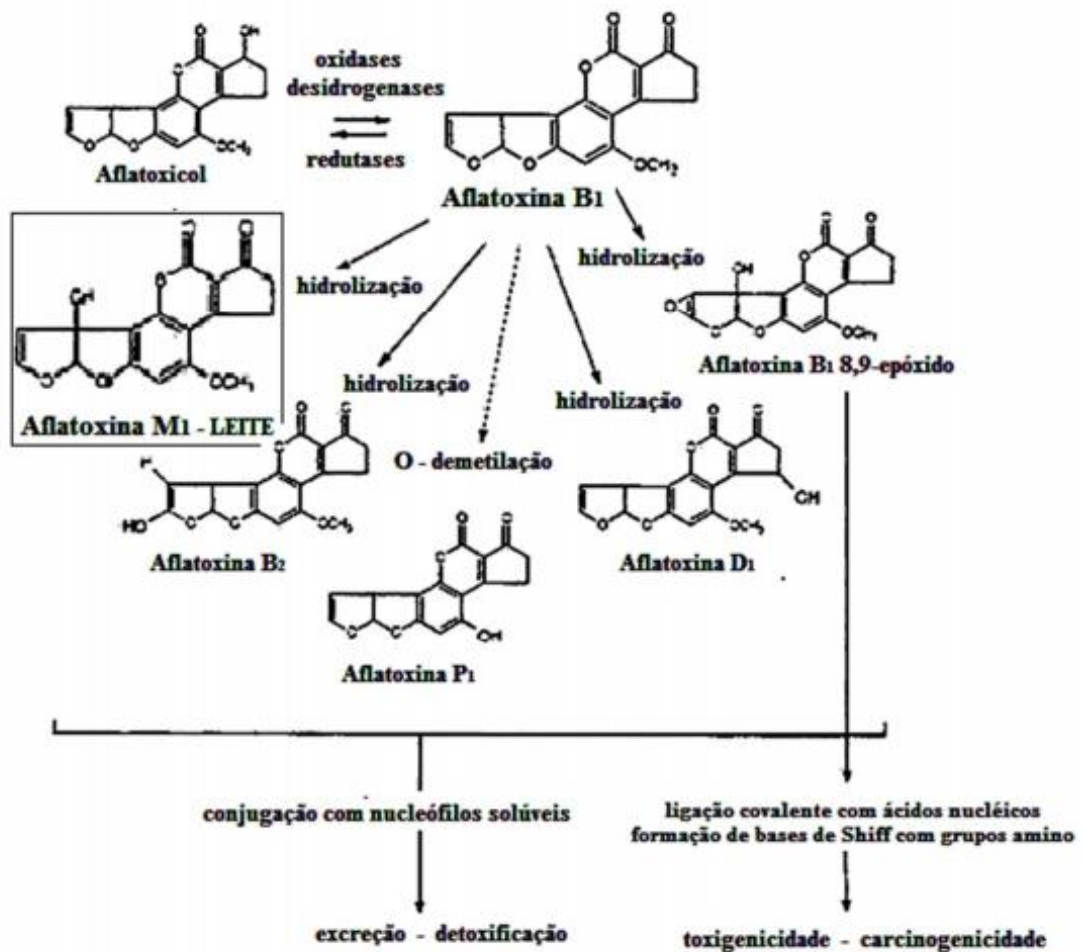
No leite, a AF é encontrada na forma de AFM1 que é o metabólito hidroxilado resultante do metabolismo oxidativo da AFB1 que ocorre no fígado do animal (LI et al., 2017). Um dos fatores importantes para a incidência de AFM1 no leite é o confinamento do gado leiteiro, que implica em uma alimentação constituída prioritariamente de ração (que pode conter AF devido à contaminação dos cereais utilizados na sua produção). Estima-se que 3% da AFB1 ingerida pelo animal pode ser excretada na forma de AFM1 através do leite, podendo, portanto, ser encontrada em derivados lácteos (KHADEMI et al., 2015).

A exposição dietética às AFs é uma das principais causas de carcinoma hepatocelular, o quinto câncer mais comum em humanos no mundo (SACRAMENTO, 2016; WILLIAMS et al., 2015). Em pesquisas com animais experimentais foram observados diversos efeitos tóxicos, que também podem ocorrer em humanos que consomem alimentos contaminados por AFB1, nos quais a resposta imunológica e o crescimento corporal foram suprimidos ou afetados pela

presença dessa micotoxina na dieta (OSTRY et al., 2017; SACRAMENTO, 2016; SILVA et al., 2015;). Além disso, embora o fígado seja o alvo primário, o desenvolvimento de tumores em outros órgãos, como pâncreas e intestino, foram observados em animais alimentados com rações contendo aflatoxinas (FEDDERN et al., 2013; SELIM et al., 2014).

A Figura 4 mostra as vias metabólicas da biotransformação da AFB1. Os efeitos tóxicos da AFB1 ocorrem, principalmente, por meio do metabólito desta micotoxina, um epóxido, originado através da epoxidação da dupla ligação do éter vinílico, presente na estrutura bi-furanoide da molécula de AFB1. O AFB1-8,9-epóxido é um composto altamente eletrofílico e capaz de reagir rapidamente, através de ligações covalentes, com sítios nucleofílicos do DNA, ácido ribonucleico (RNA) e proteínas. Desta maneira, a toxicidade da AFB1 depende da velocidade com que o organismo a metaboliza pelas monooxigenases do citocromo P-450 (WILLIAMS et al., 2015). Para a expressão do câncer, é necessário que a micotoxina na forma de epóxido se ligue ao DNA. Se o dano no DNA não for revertido, mutações podem ocorrer e evoluir para a ocorrência de um tumor (SANTOS et al., 2016).

Figura 4. Vias metabólicas da biotransformação da aflatoxina B1.



Fonte: SACRAMENTO, et al., 2016.

O aflatoxicol (AFL) é um metabólito hidroxilado proveniente da biotransformação da AFB1, que é produzido pela redução desta toxina pela enzima citoplasmática NADPH através do sistema redutase citoplasmático do fígado. Na hidroxilação ocorre o aumento da solubilidade da toxina, o que possibilita sua eliminação através da urina, bile e leite. Outros metabólitos podem ser formados via hidroxilação através da incorporação de grupos químicos polares incluindo hidroxila (OH) e carboxila (COOH), o que resulta na formação das aflatoxinas M1, D1 e B2 e O-demetilação, para formar a aflatoxina P1. Por serem solúveis em água, essas substâncias podem ser excretadas através da urina ou bile e, nas fezes, ainda, em lactentes e animais em lactação a AFM1 é eliminada no leite (ROCHA et al., 2014; SACRAMENTO, 2016).

Embora o maior efeito tóxico da exposição à AFB1 seja crônico, pois esta toxina é carcinogênica, casos de aflatoxicose aguda já foram registrados em países

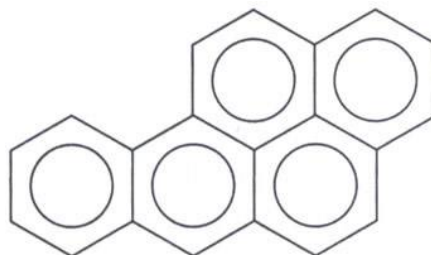
em desenvolvimento. As manifestações clínicas associadas à infecção aguda a essa micotoxina são raras e incluem vômitos, dores abdominais, edema pulmonar, necrose hepática e até morte (ROCHA et al., 2014).

Casos de intoxicação aguda relacionados às AFs são relatados na literatura. Na Índia, em 1974, foi relatado um surto de aflatoxicose após ingestão de milho contaminado, envolvendo 397 pacientes, que apresentaram febre, vômito e anorexia, e inclusive 106 pessoas morreram. Em 1987, também na Índia (vale de Caxemira), um surto associado ao consumo de pão produzido com trigo contaminado com esta micotoxina resultou em problemas gastrintestinais em 224 pessoas. Em 1982, 12 das 20 pessoas que consumiram cereais contaminados com AFB1 vieram à óbito no Quênia. Um dos maiores surtos relacionados às AFs ocorreu também no Quênia em 2004 devido ao consumo de milho contaminado, em que foram registrados 317 casos e 125 mortes (ROCHA et al., 2014; SANTOS et al., 2010). Outro caso de intoxicação aguda foi relatado no Taiwan, em 2003, em que 26 pessoas apresentaram edemas nas pernas, dores abdominais e vômitos ao consumirem durante 3 semanas arroz contaminado com AFs (SACRAMENTO, 2016).

4.1.4 Benzo[a]pireno (BaP)

O BaP (Figura 5) faz parte do grupo dos Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPAs). Estes compostos possuem dois ou mais anéis aromáticos condensados (PENG et al., 2013). O BaP é o único HPA classificado pela IARC como carcinogênico para humanos (IARC, 2017).

Figura 5. Estrutura química do benzopireno.



Fonte: GUIMARÃES, 2004.

A exposição humana (e de outros animais) aos HPAs ocorre por diferentes vias, sendo que as mais importantes são a inalação de ar poluído e a ingestão de alimentos e água contaminada. Outros importantes modos de exposição aos HPAs são o hábito de fumar, a inalação passiva da fumaça de cigarro e a exposição ocupacional em atividades envolvendo a produção ou manuseio de matérias primas que contenham estes compostos, como, por exemplo, carvão (DUAN et al., 2015; RENGARAJAN et al., 2015).

Os HPAs podem ficar aderidos às camadas superficiais de hortaliças e frutas devido à adsorção desses compostos no material particulado que se deposita na superfície desses alimentos. Além disso, apesar da pouca solubilidade em água, os HPAs podem ser transportados em meios aquáticos, adsorvidos em partículas em suspensão, ficando posteriormente depositados nos sedimentos. Dessa forma, alguns animais marinhos que tem a propriedade de filtrar a água, como ostras e mexilhões, acumulam os HPAs em seus organismos o que pode trazer risco aos humanos que consomem estes animais (BRINDHA et al., 2014).

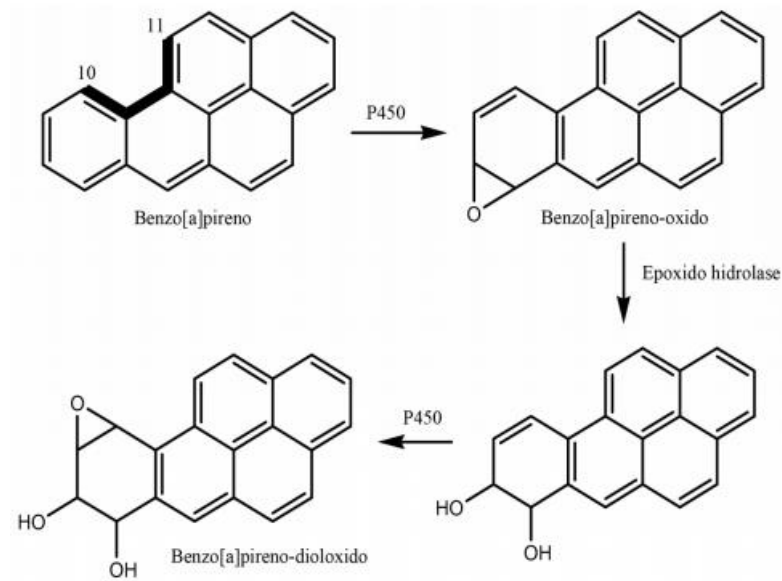
As principais formas de contaminação dos alimentos com HPAs incluem fontes naturais (como queimadas em florestas e erupções vulcânicas), poluição ambiental (contaminação de solo e de água devido a queima de lixo, fumaça de cigarro e atividades industriais que envolvem queima da madeira) e alguns tipos de prodimentos em que a queima da madeira é empregada durante o preparo de alimentos (defumação, secagem, assamento e torrefação) (LUZ et al., 2016).

DUEDAHL-OLESEN et al. (2015), na Dinamarca, verificaram que alimentos com maior teor de gordura possuem maiores concentrações de HPAs. Além disso, os autores relataram que o ato de assar a carne sobre a chama proveniente da queima da madeira, como ocorre na preparação do churrasco, resulta na liberação de sucos de gordura e sangue que pingam na brasa e aumentam a quantidade de fumaça que chega na carne. A fumaça produzida contém elevada concentração de HPAs, incluindo o BaP, que adere à superfície da carne, em especial na gordura. Portanto, a exposição aos HPAs pode ser elevada no Rio Grande do Sul, estado que apresenta tradição no consumo de churrasco. Até o momento nenhum estudo foi dedicado a avaliação da exposição dos gaúchos a estes compostos através do consumo de churrasco.

Outra grande fonte de exposição dos gaúchos ao BaP é através do consumo de chimarrão. O hábito de tomar o mate, que é uma infusão quente feita com as folhas secas e picadas de erva-mate (*Ilex paraguariensis*), tem sido identificado como uma possível causa de câncer, em especial do trato aerodigestivo, incluindo lábios, boca, cavidade nasal, seios paranasais, seios da face, faringe e laringe. Elevadas taxas de incidência deste tipo de câncer têm sido observadas na América do Sul, especialmente no sul do Brasil, Uruguai e nordeste da Argentina (ALBAS et al., 2014). A erva-mate pode conter HPAs devido às etapas de sapecagem e secagem a que é submetida em seu processamento. O sapeco é realizado junto ao fogo direto e consiste na passagem rápida dos ramos com folhas sobre as chamas do sapecador (FREITAS et al., 2016). SAIDELLES et al. (2014) verificaram que há uma falta de conhecimento por parte da população estudada sobre os possíveis efeitos maléficos do chimarrão. Além da presença dos HPAs no chimarrão, cabe ressaltar que a temperatura da água usada no preparo desta bebida (superior a 60 °C), pode potencializar o efeito carcinogênico dos HPAs quando entram contato com a mucosa esofágica. Cabe ressaltar que o consumo de bebidas em temperatura maior que 65 °C é classificado como provável carcinogênico para humanos segundo a IARC (2017).

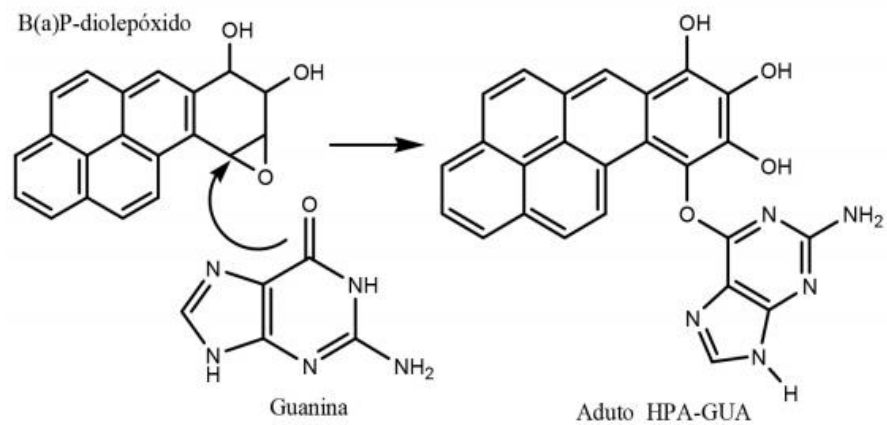
O BaP, após ser absorvido, sofre ativação metabólica pelo sistema de monooxigenase dependente do citocromo P450 (Figura 6) (SULC et al., 2016). Este HPA pode ser oxidado enzimaticamente, o que resulta na formação de um grupamento epóxido na sua estrutura. O epóxido é em seguida hidrolisado também pela citocromo P450 com a formação de diolepóxidos, que são estruturas mais hidrossolúveis possíveis de serem eliminadas através da urina. Os grupamentos epóxidos que não forem hidrolisados podem se ligar covalentemente às bases nitrogenadas do DNA (Figura 7) (BERNARDO et al., 2016).

Figura 6. Ativação metabólica do BaP com formação de diolepóxido.



Fonte: BERNARDO et al., 2016

Figura 7. Interação DNA-carcinógeno através da formação de aduto entre a guanina e o B(a)P-diolepóxido.



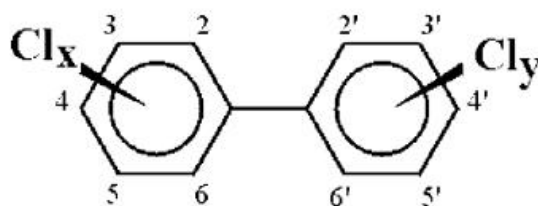
Fonte: BERNARDO et al., 2016

4.1.5 Bifenilas Policloradas (PCBs)

As PCBs constituem uma classe de contaminantes ambientais que possuem dois anéis benzênicos unidos por uma ligação carbono-carbono, com 1 a 10 átomos de cloro substituindo os átomos de hidrogênio (Figura 8). Os compostos

pertencentes à classe das PCBs são chamados de congêneres, pois diferem em relação à posição e/ou quantidade de átomos de cloro (SONG et al., 2017). As PCBs são pouco solúveis em água, e a solubilidade diminui com o aumento no número de átomos de cloro na molécula. Em 2016 a IARC classificou este grupo de compostos como carcinogênicos para humanos.

Figura 8. Estrutura química da bifenilaspolicloradas.



Fonte: PENTEADO et al., 2001.

PCBs foram sintetizadas pela primeira vez em 1864 e sua produção comercial iniciou em 1929. Estes compostos eram usados como fluidos de refrigeração em transformadores e capacitores, plastificantes a base de policloreto de vinila (PVC), fluidos de transferência de calor em máquinas, bem como para fins de impermeabilização, vernizes, tintas e outras aplicações (LI et al., 2014). Devido às implicações para a saúde e meio ambiente, a maioria dos países restringiu o uso de PCBs. No Japão e na Suécia, por exemplo, a produção de PCBs foi banida em 1972 (LYALL et al., 2017). O Brasil proibiu a fabricação e a comercialização desses compostos através da Portaria Interministerial número 19, de 2 de janeiro de 1981. Esta legislação definiu que os equipamentos em que as PCBs eram usadas como fluidos de refrigeração ou de transferência de calor poderiam continuar em operação até o final da sua vida útil.

Esses poluentes podem ser liberados para o meio ambiente devido a práticas de descarte inadequadas e vazamentos de instalações industriais. As PCBs podem estar presentes no solo e nas águas de rios, lagos e mares (RASMUSSEM et al., 2014). Uma vez na atmosfera, esses compostos estarão presentes tanto na fase vapor, quanto adsorvida no material particulado que pode se depositar sobre a superfície dos alimentos (WANG et al., 2015)

Embora sua produção tenha sido interrompida, as PCBs podem levar muitos anos até que suas concentrações sejam diminuídas e que não signifiquem mais riscos à saúde humana. As PCBs são consideradas Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs), pois seu tempo de meia-vida (tempo transcorrido para que metade da concentração seja degradada) é superior a dois meses na água e seis meses no solo (HU et al., 2014).

A capacidade de biomagnificação (acúmulo progressivo de substâncias de um nível trófico para outro) destes compostos de acordo com os níveis tróficos da cadeia alimentar também é destacada, ou seja, os maiores níveis de PCBs são encontrados no topo da cadeia alimentar (PITT et al., 2017). A presença das PCBs já foi verificada em espécies da fauna marinha dispersa por todo o globo terrestre, em aves migratórias e na flora das regiões de maior contaminação. Além disso, estes compostos tóxicos tendem a se acumular em tecidos gordurosos de organismos devido à sua natureza lipofílica (HU et al., 2014; SJÖDIN et al., 2014).

Os alimentos são uma fonte importante de exposição às PCBs (STANCHEVA et al., 2017). STANCHEVA et al. (2017) relataram que o consumo de peixe foi positivamente associado com os níveis séricos de PCBs, sugerindo que os níveis de contaminação humana com estes compostos são fortemente afetados pelos hábitos alimentares. Além disso, o estudo mostrou que a carne, produtos lácteos e o peixe representam mais de 90% da ingestão de PCB pela população.

As PCBs provocam uma grande variedade de efeitos tóxicos que incluem hepatomegalia (aumento do volume do fígado), atrofia do timo, imunossupressão, neurotoxicidade, toxicidade dérmica, câncer, entre outros. A toxicidade desses compostos é diretamente proporcional ao número de átomos de cloro presentes em sua estrutura (FIEDLER et al., 2013).

As PCBs alteram a função tireoidiana e reprodutiva em homens e mulheres e aumentam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares e hepáticas e diabetes (DZIUBANEK et al., 2017; RASMUSSEM et al., 2014). A toxicidade desses compostos é mediada pela interação com o receptor intracelular de hidrocarboneto arílico (AhR), que leva à desregulamentação do controle do ciclo celular, inibição da apoptose, supressão da comunicação célula-célula, entre outros efeitos (CASTRO-CORREIA et al., 2015; SONG et al., 2017).

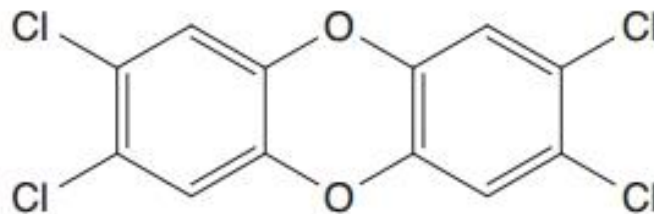
Essa classe de compostos é conhecida por mimetizar hormônios causando efeitos reprodutivos, além de debilitar o sistema imunológico, afetando o

desenvolvimento de órgãos e ainda causar câncer (SILVA et al., 2016). Dessa forma, sabe-se que as PCBs afetam o sistema endócrino nos seres humanos. Apesar de terem sido banidos em 2001 pela Convenção de Estocolmo, as PCBs persistem amplamente no organismo animal devido às suas propriedades lipofílicas, baixa solubilidade em água e bioacumulação nos tecidos gordurosos (FIEDLER et al., 2013).

4.1.6 Tetraclorodibenzodioxina (TCDD)

As dioxinas são hidrocarbonetos clorados considerados poluentes ambientais e que apresentam fórmula estrutural semelhante às PCBs. Dentre as dioxinas, a tetraclorodibenzodioxina (TCDD, Figura 9) é a representante mais tóxica entre os 75 conhecidos congêneres de dioxinas. Congêneres é a denominação dada aos compostos pertencentes a uma determinada classe química.

Figura 9. Estrutura química da TCDD.



Fonte: PEREIRA, 2004.

Em geral, as dioxinas são de natureza antropogênica, assim como as PCBs mencionadas no item 4.1.5 e podem ser formadas através de processos térmicos envolvendo cloro, incluindo produção do PVC, incineração de resíduos que contém cloro, fundição e refinação de metais e ainda produção de pesticidas clorados. Estes compostos podem ser transportados por longas distâncias através do ar e água e do solo. Devido a sua alta estabilidade, baixa volatilidade e alta resistência à degradação, podem permanecer por longos períodos com meia-vida entre 7 a 10 anos. Estas propriedades tornam as dioxinas poluentes ambientais altamente persistentes, causando bioacumulação e biomagnificação, dessa forma, podendo

acessar a cadeia alimentar e expor os seres humanos a estes compostos com potencial carcinogênico (PEMBERTHY et al., 2016).

A exposição humana a estes compostos tóxicos ocorre principalmente através da dieta, embora estes contaminantes estejam amplamente distribuídos em todo o ambiente. A concentração de dioxinas, incluindo TCDD, pode ser alta em alimentos com alto conteúdo lipídico e geralmente estão associadas a alimentos de origem animal (LIDÉN et al., 2014).

Nos seres humanos, uma grande variedade de efeitos para a saúde tem sido relacionada com a exposição às dioxinas, em especial à TCDD, incluindo retardo do crescimento do feto e do recém-nascido, defeitos no desenvolvimento intra-uterino, efeitos reprodutivos, disfunções hormonais, alterações do humor, redução do desempenho mental, diabetes melito, alterações nos glóbulos brancos, defeitos na arcada dentária e endometriose. Entretanto, o efeito tóxico que tem causado a maior preocupação é o câncer, uma vez que se descobriu que as dioxinas promovem o crescimento e a transformação das células cancerígenas (VIJAYA et al., 2014).

Em organismos vivos, as dioxinas são metabolizadas por enzimas da família do citocromo P450, incluindo CYP1A1. A CYP1A1 é um membro da família de proteínas contendo grupo heme e está envolvido no metabolismo de xenobióticos, incluindo a biotransformação da TCDD. Cabe ressaltar que a atividade catalítica do CYP1A1 em relação ao TCDD é baixa, o que contribui para sua acumulação no tecido adiposo, levando a ações prejudiciais aos animais, pois sua permanência no organismo é longa, aumentando a possibilidade deste composto exercer efeito tóxico (PEMBERTHY et al., 2016). PICCINATO et al. (2016) relataram que a exposição a TCDD aumentou a expressão de CYP1A1 em muitos tecidos, especialmente nos ovários e útero. A atividade metabólica da CYP1A1 pode incluir as seguintes reações envolvendo uma molécula de TCDD: hidroxilação em uma posição onde não há cloro substituindo hidrogênio, hidroxilação com eliminação de um cloro bem como a clivagem oxidativa do anel de dioxina (MOLCAN et al., 2017; SUN et al., 2017).

4.1.7 Carne Processada

Além da IARC classificar os compostos abordados anteriormente (AA, etanol, AF, BaP, PCBs e dioxinas), o consumo de carne processada também foi recentemente associado ao câncer (IARC, 2017). A carne constitui uma fonte

importante de nutrientes para a dieta, como vitamina B, vitamina A, zinco e ferro. Além disso, é também uma fonte importante de proteínas, fornecendo aminoácidos essenciais. Seu consumo teve um aumento importante nos últimos anos. Segundo a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (do inglês: *Food and Agriculture Organization of the United Nations*, FAO), o consumo mundial per capita de carne aumentou de 30 para 41 kg por pessoa por ano de 1980 para 2005 (BOADA et al., 2016).

O termo carne processada refere-se aos produtos conservados pela cura, salga ou adição de agentes químicos como nitratos/nitritos, incluindo salsichas, salames e frios (mortadela, presunto, etc), que tenham sido submetidos a um processo para prolongamento da sua vida útil (MICHA et al., 2015). Embora a carne seja consumida de forma regular pela maioria da população, há preocupação de que a alta ingestão de carne processada está associada a doenças crônicas e a alguns tipos de câncer, que incluem câncer colorretal, câncer de esôfago, câncer gástrico, entre outros que afetam o sistema digestivo (KLURFELD, 2015).

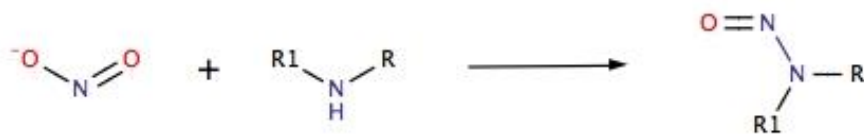
O CCR está relacionado com o consumo de carne processada em diferentes populações, sendo considerado um problema de saúde pública de escala mundial. A incidência desta doença varia entre os países, porém há destaque para aqueles mais ricos ou industrializados. O risco para desenvolver esta patologia a partir do consumo de carne processada é maior do que quando comparado ao consumo da carne vermelha do tipo não processada (EGEBERG et al., 2013; WANG, X. et al., 2016). Além deste tipo de câncer, um número crescente de evidências está destacando o papel dos hábitos alimentares no desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico, especialmente em relação ao consumo de proteínas derivadas de animais e de alimentos de alto índice glicêmico como pão branco, batata, massas feitas a partir de farinha branca, entre outros (REALDON et al., 2016).

O consumo de álcool e o hábito de fumar juntamente com o consumo de carnes processadas, podem aumentar o risco de desenvolver adenocarcinoma esofágico de células escamosas (ESCC, do inglês: esophageal squamous-cell carcinoma). Cabe salientar que o consumo de carne processada, independentemente da frequência, tamanho da porção ou ingestão média por semana foi associada a um risco aumentado de ESCC (LIN et al., 2015).

Além das evidências citadas, o aumento do consumo de carne processada tem sido associado a um risco aumentado de câncer gástrico e resultados de um estudo indicaram que a carne vermelha processada parece estar associada a um aumento de 45% no risco de câncer gástrico (ZHU et al., 2013). O consumo deste tipo de carne torna-se prejudicial à saúde em função dos aditivos ou do próprio processo industrial empregados para agregar sabor ou características visuais mais atrativas. No processo de cura, por exemplo, adiciona-se nitrato e nitrito, que é usado para inibir o desenvolvimento do *Clostridium botulinum*, bactéria que produz a toxina botulínica. Os efeitos tóxicos dessa toxina incluem náuseas, mal-estar, vômitos, fraqueza muscular progressiva e inclusive, pode levar à morte (BEZERRA et al., 2016).

O nitrato/nitrito atuam como fixadores de cor e desenvolvem aroma/sabor característicos dos produtos curados. Entretanto, a adição do sal de cura em alimentos submetidos a temperatura acima de 60 °C, como durante a defumação ou cozimento, resulta na ligação do nitrato e nitrito aos derivados de aminoácidos formando as nitrosaminas, que são potentes agentes carcinogênicos (BOADA et al., 2014). A Figura 10 apresenta a reação de nitrosação que ocorre nos produtos cárneos curados.

Figura 10. Formação de nitrosaminas em produtos curados a partir da reação entre o nitrito e uma amina.



Fonte: DUTRA et al., 2007.

As nitrosaminas são absorvidas principalmente pelo trato gastrointestinal, podendo ser absorvidas através da pele, ainda que com menor rapidez e porcentagem. Não são bioacumuladas e requerem ativação metabólica para exercerem sua ação mutagênica e carcinogênica. A etapa inicial da biotransformação envolve uma hidroxilação do carbono do grupo alquila, catalisada pelo Citocromo P450 (principalmente pelo CYP2E1, mas outra isoforma do

Citocromo P450, o CYP2A6, também está envolvido na hidroxilação). A presença de compostos N-nitrosos tem sido relatada em uma grande variedade de carnes conservadas pelo uso de nitrito e nitrato. A formação endógena de nitrito e, conseqüentemente, de nitrosaminas também constitui um fator de risco para o desenvolvimento de câncer ao longo do sistema digestivo. O nitrato ingerido através dos alimentos é reduzido a nitrito pela flora bacteriana na boca e no trato digestivo. Por sua vez, o nitrito reage com aminas para formar nitrosaminas. Além disso, o potencial carcinogênico da carne e derivados pode ser modulado pela presença de uma série de poluentes ambientais carcinogênicos, como PCBs, pesticidas organoclorados e HPAs (BOADA et al., 2014; DOMINGO et al., 2016).

4.2 Estratégias para Reduzir a Formação/Exposição a Compostos Genotóxicos Através da Alimentação

4.2.1 Acetaldeído

As pesquisas sobre a redução da formação do acetaldeído estão relacionadas à sua ocorrência em bebidas alcoólicas. A concentração elevada de acetaldeído em bebidas alcoólicas pode ser resultante da aeração no final da fermentação ou armazenamento em recipiente cujo volume esteja incompleto, permitindo o contato com a camada interna de ar. Quando não é possível preencher todo o volume da garrafa com a bebida, um jato de gás inerte (N₂) pode ser utilizado para deslocar o oxigênio (CORTÉS et al., 2003).

Outra forma de reduzir a formação de acetaldeído em bebidas alcoólicas consiste em utilizar cepas de *Saccharomyces cerevisiae* em que o gene ADH2 que codifica a ADH, responsável pela oxidação do etanol em acetaldeído, é deletado. Esta modificação genética resulta na redução da formação do acetaldeído em 68% (WANG et al., 2006).

4.2.2 Etanol

O etanol, como já discutido anteriormente, é produzido durante a metabolização dos açúcares pelas leveduras durante a elaboração de bebidas alcoólicas. Portanto, para minimizar o risco do desenvolvimento de câncer é aconselhável reduzir o consumo de etanol para os menores níveis possíveis ou, até mesmo, evitar o consumo de bebidas alcoólicas, especialmente aquelas destiladas.

Segundo a OMS, não existe um nível seguro para o consumo, ou seja, pequenas quantidades podem ser suficientes para desencadear problemas de saúde. Entretanto, a OMS estima que se um indivíduo consumir mais de duas doses diárias de bebidas alcoólicas, o risco será mais elevado (OMS, 2010). A definição de dose segundo a OMS varia de acordo com o tipo de bebida: 30, 100 e 330 ml para destilados, vinho e cerveja/chopp, respectivamente. Além disso, a OMS também definiu o limite para o consumo aceitável semanal de 15 e 10 doses de bebidas alcoólicas para homens e mulheres, respectivamente, sendo que uma dose tenha a concentração máxima de 13 gramas de etanol (OMS, 2000).

4.2.3 Aflatoxinas

O controle do desenvolvimento dos fungos toxigênicos e da formação de AFs pode ser alcançado através de medidas destinadas a prevenir a contaminação fúngica das culturas no campo e armazenamento. No campo, o controle do desenvolvimento de fungos toxigênicos é alcançado através das boas práticas agrícolas incluindo remoção de resíduos de culturas antes do plantio da próxima safra, rotação de culturas, utilização de variedades de culturas resistentes a fungos e outras pragas. Os danos causados por pragas e insetos devem ser controlados na colheita, transporte e armazenamento. Além disso, durante a colheita deve-se evitar que danos mecânicos ocorram (BATTILANI et al., 2016).

O amendoim é um dos alimentos em que as AFs são comumente encontradas. Além das práticas de controle mencionadas anteriormente, outros procedimentos podem ser citados para minimizar a contaminação do amendoim com AFs, incluindo: (i) proteger da chuva durante o transporte, (ii) somente ensacar quando estiver com umidade menor do que 9%, (iii) armazenar apenas as vagens inteiras, bem desenvolvidas e sem perfurações ou outros danos, e (iv) armazenar o amendoim ensacado em ambientes secos, ventilados, com boa cobertura, protegidos de insetos, pássaros e roedores, sobre estrados, distantes de paredes e empilhados de maneira a deixar corredores que permitam a limpeza do local.

Em 2001, o setor de amendoim passou a fazer parte da Associação Brasileira da Indústria de Chocolate, que a partir de então mudou sua razão social para Associação Brasileira da Indústria de Chocolate, Cacau, Amendoim, Balas e Derivados (ABICAB). Uma das ações desenvolvidas pela ABICAB é o Pró-Amendoim, que é um programa de auto-regulamentação e expansão do consumo do

amendoim. O Pró-Amendoim tem elevado a qualidade e a imagem do grão e seus derivados tanto no mercado nacional quanto internacional. O foco principal deste programa é o controle das AFs, estimulando a cadeia produtiva na obtenção de um produto que atenda a RDC n. 7/2011 da ANVISA, que para amendoim cru, em pasta ou manteiga de amendoim estabelece 20 µg/Kg como limite para estas toxinas (BRASIL, 2011).

O monitoramento dos produtos industriais pela ABICAB é baseado na coleta de amostras no mercado brasileiro e na realização de testes laboratoriais periódicos, que visam verificar se o amendoim atende aos requisitos mínimos estabelecidos pela legislação nacional. Através da RDC nº 173, de 4 de julho de 2003, a ANVISA aprovou as normas de Boas Práticas de Fabricação e os requisitos sanitários específicos para o processamento de amendoim, com ênfase nas medidas de controle destinadas a prevenir ou reduzir o risco de contaminação por AFs. Essa resolução é o instrumento específico aplicável aos estabelecimentos industrializadores de amendoins processados e derivados (BRASIL, 2003). As empresas que fazem parte da ABICAB e colocam no mercado produtos de acordo com a legislação brasileira podem usar em suas embalagens o Selo de Qualidade Certificada Pró-Amendoim – ABICAB (ABICAB, 2017).

O ato de torrar o amendoim pode não eliminar as AFs. A termoestabilidade (degradação varia de 237 a 306 °C) permite que as AF resistam a determinados tratamentos térmicos e possam permanecer no alimento mesmo após a eliminação do fungo. Desta maneira, conforme mencionado anteriormente, a melhor forma de evitar a contaminação e a consequente produção de AFs nos grãos é manter um controle efetivo desde a colheita até o armazenamento (REGES et al., 2016).

4.2.4 PCBs, TCDD e Benzo[a]pireno

No caso dos poluentes ambientais que são deliberadamente produzidos, incluindo as PCBs, sua eliminação será o resultado de um compromisso para acabar com a utilização desses agentes químicos, além da destruição adequada dos equipamentos remanescentes. Entretanto, no que se refere aos poluentes que são gerados como subprodutos de processos de combustão incompleta de materiais clorados (incineração do lixo), como a TCDD, a eliminação será resultado de políticas que impeçam e fiscalizem a geração destes compostos. Além disso, a

queima de vegetação de terrenos urbanos ou lavouras antes do plantio, bem como do lixo deve ser proibida devido à geração de BaP (SUN et al., 2017).

O BaP, além de ser um poluente ambiental, também pode ser formado no processamento de alimentos que envolve queima da madeira. Desta maneira, para reduzir o risco da exposição a esses compostos pode-se adotar medidas como eliminar a gordura das carnes antes de cozinhar, reduzir o tempo da grelha cozinhando parcialmente a carne em forno e evitar de consumir as partes torradas da carne. Além disso, distanciar a carne do local onde a madeira está sendo queimada pode minimizar os níveis destes compostos carcinogênicos. A utilização de churrasqueira a gás na preparação da carne também pode ser uma alternativa para aumentar a segurança do consumo deste alimento (BA et al., 2015).

A contaminação da erva-mate com BaP, ocorre especificamente nas etapas de secagem e sapeco realizadas para diminuir o teor de água das folhas e inativar enzimas (peroxidase e polifenoloxidase) que causam a oxidação do produto. Ao diminuir o tempo de exposição da erva-mate a secagem e sapeco, pode-se reduzir a exposição do produto a estes compostos. A substituição da madeira por gás liquefeito de petróleo ou gás natural é uma alternativa tecnologicamente viável para minimizar a contaminação, porém diminui a qualidade sensorial da erva-mate (NABECHIMA et al., 2014).

Os níveis de BaP em vegetais e frutas cultivados em áreas do entorno das regiões metropolitanas e ou de rodovias de alto tráfego podem ser elevados. Dessa forma, o ideal é consumir produtos cultivados longe das regiões com altos índices de poluição, como áreas industriais e muito povoadas (BRINDHA et al., 2014).

4.2.5 Carne Processada

Segundo a IARC, a carcinogenicidade associada ao consumo de carne processada deve-se a presença de nitrosaminas nesses produtos (IARC, 2017). Considerando que as nitrosaminas são produzidas a partir da reação entre nitritos e aminas e é difícil modificar o nível de aminas das carnes, uma redução da concentração do sal de cura adicionado na produção de embutidos parece ser necessária para reduzir a formação de nitrosaminas. A velocidade de formação das N-nitrosaminas é diretamente proporcional à concentração desse composto (TAHMOUZI et al., 2013). A legislação brasileira, segundo a Portaria n. 1.004 de 11

de novembro de 1998 da ANVISA, estabelece o limite de 150 mg/kg como quantidade residual máxima de nitrito de sódio em produtos cárneos.

Além disso, a utilização de menor quantidade de nitrito, a incorporação de inibidores da reação de nitrosação, incluindo o ácido ascórbico e tocoferol, pode ajudar a reduzir os níveis destes compostos (KING et al., 2015). O inibidor mais efetivo da reação de nitrosação é o ácido ascórbico, o qual reage rapidamente com nitrito formando ácido deidroascórbico e óxido nítrico, que não é um agente nitrosante.

Os produtos cárneos curados podem receber a adição de extratos vegetais, como aipo, acerola, cereja e limão, que contém até 2500 mg de nitrato/kg. Estes extratos contêm substâncias bioativas, incluindo organosulfurados, fenólicos (tocoferóis, flavonoides e ácidos fenólicos), terpenos, carotenoides e ácido ascórbico que diminuem a possibilidade de oxidação e da reação de nitrosação ocorrer nos alimentos (ALAHAKOON et al., 2015; TAHMOUZI et al., 2013). O extrato de aipo (*Apium graveolens*), por exemplo, é altamente compatível com produtos cárneos processados, devido à sua baixa pigmentação e sabor suave. Em sua composição, encontram-se aliina, alicina, derivados do tiofeno, sulfurados voláteis, vitaminas (A, B1, B2, B5, C, E), magnésio, ferro e cloreto de sódio (ALAHAKOON et al., 2015).

KING et al. (2015) avaliaram o efeito antimicrobiano de fontes naturais de nitrito (aipo em pó) e ácido ascórbico (cereja em pó) sobre o desenvolvimento do *Clostridium perfringens* durante o período de resfriamento de embutido cárneo a base de peito de peru. O estudo concluiu que o uso de nitrito proveniente do aipo em concentração semelhante a de nitrito sintético propiciou inibição equivalente do *C. perfringens* durante o resfriamento do embutido. Além disso, quando a fonte natural de ácido ascórbico (cereja em pó) foi usada na formulação do embutido em combinação com o aipo ocorreu melhoria no efeito antimicrobiano do nitrito.

Apesar das pesquisas serem promissoras quanto à substituição do nitrito sintético pelo nitrito de fontes vegetais ainda são necessários mais estudos em relação a essas variáveis, como possibilidades de combinações de extratos vegetais, etc. Dessa maneira, a abordagem mais eficaz para a cura das carnes é o uso de tecnologias em que se utilizem baixos níveis de nitrito de sódio em combinação com outros compostos e/ou com outras tecnologias de processamento que possuem atividade inibitória contra os microrganismos patogênicos mais

prevalentes, como por exemplo, o uso da irradiação (ALAHAKOON et al., 2015; LIDDER et al., 2013).

DUTRA et al. (2016) avaliaram o efeito da aplicação da radiação gama sobre o desenvolvimento de *Clostridium botulinum* em mortadela formulada com 10% (15 mg/kg) da concentração máxima nitrito de sódio estabelecida pela legislação brasileira. Os autores concluíram que a irradiação (410 kGy) eliminou o *C. botulinum* e seus esporos mesmo quando presentes em elevada concentração (10^7 esporos/g).

5. CONSIDERAÇÕES FINAS

O câncer é considerado uma das principais causas de morte no mundo e a dieta pode ser umas das vias de exposição aos compostos com potencial carcinogênico para humanos. Estudos mostram que a alimentação pode estar relacionada a alguns tipos de câncer, especialmente fígado, intestino, estômago, cólon e reto. Apesar de termos pouco controle sobre os fatores genéticos que influenciam no desenvolvimento do câncer, é possível tomar decisões em relação ao estilo de vida, especialmente em relação às escolhas alimentares e uso de bebidas alcoólicas, por exemplo. Portanto, é de fundamental importância saber os riscos aos quais os indivíduos estão expostos através da alimentação para que esforços sejam realizados na busca do controle e prevenção desta enfermidade. O nutricionista deve estar ciente da possível presença dos compostos considerados carcinogênicos em alimentos, bem como das formas de reduzir a exposição a essas substâncias para poder orientar os indivíduos sobre as possíveis consequências para a saúde.

6. REFERÊNCIAS

AASLYNG, M. D.; OLESEN, L. D.; JENSEN, K.; MEINERT, L. Content of heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons in pork, beef and chicken barbecued at home by Danish consumers. **Meat Science**, v. 93, n. 1, p. 95-91, 2013.

ABICAB – Associação Brasileira da Indústria de Chocolates, Cacau, Amendoim, Balas e Derivados. Selo de Qualidade – Programa Pró-Amendoim. Disponível em: <http://www.abicab.org.br/selo-de-qualidade/>. Acesso em: 20 de junho de 2017.

ABNET C. C. Carcinogenic food contaminants. **Clinical Cancer Investigation Journal**, v. 25, n. 3, p. 189-196, 2007.

ALAHAKOON, A. U.; JAYASENA, D. D.; RAMACHANDRA, S.; JO, C. Alternatives to nitrite in processed meat: Up to date. **Trends in Food Science & Technology**, v. 45, p. 37-49, 2015.

ALBANESE, S.; FONTAINE, B.; CHEN, W.; LIMA, A.; CANNATELLI, C.; PICCOLO, A.; QI, S.; WANG, M.; DE VIVO, B. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the soils of a densely populated region and associated human health risks: the Campania Plain (Southern Italy) case Study. **Environmental geochemistry and health**, v. 37, n. 1, p. 1-20, 2015.

ALBAS, C. S.; SOUZA, J. P.; NAI, G. A.; PARIZI, J. L. S. Avaliação da genotoxicidade da *Ilex paraguariensis* (erva mate) pelo teste do micronúcleo. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 2, p. 345-349, 2014.

ASHIQ, S. Natural Occurrence of Mycotoxins in Food and Feed: Pakistan Perspective. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 14, p. 159–175, 2015.

AYKAN, N. F. Red Meat and Colorectal Cancer. **Oncology Reviews**, v. 9, n. 10, p. 288, 2015.

BA, Q.; LI, J.; HUANG, C.; QIU, H.; LI, J.; CHU, R.; ZHANG, W.; XIE, D.; WU, Y.; WANG, H. Effects of Benzo[a]pyrene Exposure on Human Hepatocellular Carcinoma Cell Angiogenesis, Metastasis, and NF- κ B Signaling. **Environmental Health Perspectives**, v. 123, n. 3, p. 246-254, 2015.

BATTILANI, P., TOSCANO, P., VAN DER FELLS-KLERX, H. J., MORETTI, A., LEGGIERI, C. M., BRERA, C., RORTAIS, A., GOUMPERIS, T., ROBINSON, T. Aflatoxin B1 contamination in maize in Europe increases due to climate change. **Scientific Reports**, v. 6, 2016.

BERNARDO, D. L.; BARROS, K. A.; SILVA, R. C.; PAVÃO, A. C. Carcinogenicidade de Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos. **Química Nova**, v. 17, n. 7, 789-794, 2016.

BEZERRA, M. P. F.; SARAIVA, M. D. C.; SANTOS, A. B. P.; SANTOS, C. R.; NETA, I. B. P.; SEIXAS, V. N. C. Uma Revisão Sobre o Botulismo Alimentar (*Clostridium botulinum*). **Revista Desafios**, v. 3, n. 2, p. 26-35, 2016.

BOADA, L. D.; HENRIQUEZ-HERNANDEZ, L. A.; LUZARDO, O. P. The impact of red and processed meat consumption on cancer and other health outcomes: Epidemiological evidences. **Food and Chemical Toxicology**, v. 92, p. 236-244, 2016.

BOADA, L. D.; SANGIL, M.; ALVAREZ-LEON, E. E.; HERNANDEZ-RODRIGUEZ, G.; HENRIQUEZ-HERNANDEZ, L. A.; CAMACHO, M.; ZUMBADO, M.; SERRA-MAJEM, L.; LUZARDO, O. P. Consumption of foods of animal origin as determinant of contamination by organochlorine pesticides and polychlorobiphenyls: results from a population-based study in Spain. **Chemosphere**, v. 114, p. 121-128, 2014.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Ministério da Saúde. Portaria n. 1.004 de 11 de novembro de 1998.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Ministério da Saúde. Resolução - RDC nº 07, de 18 de fevereiro de 2011. Regulamento técnico sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. 2011.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Ministério da Saúde. Resolução - RDC nº 172, de 4 de julho de 2003.

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUARIA E ABASTECIMENTO. MAPA. Disponível em: <http://sistemasweb.agricultura.gov.br>. Acesso: 03 de junho de 2017.

BRASIL. VIGITEL. VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf. Acesso em: 15 de junho de 2017.

BRINDHA, K.; ELANGO, L. PAHs contamination in groundwater from a part of metropolitan city, India: a study based on sampling over a 10-year period. **Environmental Earth Sciences**, v. 71, p. 5113-5120, 2014.

CACHADA, A.; DIAS, A. C.; PATO, P.; MIEIRO, C.; ROCHA-SANTOS, T.; PEREIRA, M. E.; DA SILVA, E. F.; DUARTE, A. C. Major inputs and mobility of potentially toxic elements contamination in urban areas. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 185, n. 1, p. 279-294, 2013.

CAO, X. F.; LIU, M.; SONG, Y. F.; ACKLAND, M. L. Composition, sources, and potential toxicology of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in agricultural soils in Liaoning, People's Republic of China. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 185, p. 2231-2241, 2013.

CARVALHO, K. M. B.; DUTRA, E. S.; PIZATO, N.; GRUEZO, N. D.; ITO, M. K. Diet quality assessment indexes. **Revista de Nutrição, Campinas**, v. 27, n. 5, p. 605-617, 2014.

CASTRO-CORREIA, C.; FONTOURA, M. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 10, n. 2, p. 186-192, 2015.

CHENG, X. J.; LIN, J. C.; TU, S. P. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. **Gastrointestinal Tumors**, v. 3, n. 1, p. 25-36, 2016.

CHUNG, H.; YOON, M. K.; HAN, J.; KIM, Y-S. Evaluation of volatile organic compounds in alcoholic beverages consumed in Korea. **Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry**, v. 58, n. 3, p. 423-432, 2015.

CIECIERSKA, M.; OBIEDZINSKI, M. W. Polycyclic aromatic hydrocarbons in vegetable oils from unconventional sources. **Food Control**, v. 30, p. 556-562, 2013.

CORTES, S.; DIAZ, L.; GIL, M. L.; FERNANDEZ, E. Evolution in the concentration of aldehydes, acetals and acetates during the refining of spirits. **Deutsche Lebensmittel-Rundschau**, v. 99, n. 2, p. 58-62, 2003.

COSTANZO, P.; SANTINI, A.; FATTORE, L.; NOVELLINO, E.; RITIENI, A. Toxicity of aflatoxin B1 towards the vitamin D receptor (VDR). **Food and Chemical Toxicology**, v. 76, p. 77-79, 2015.

COSTOPOULOU, D.; VASSILIADOU, I.; LEONDIADIS, L. Infant dietary exposure to dioxins and dioxin-like compounds in Greece. **Food and Chemical Toxicology**, v. 59, p. 316–324, 2013.

DEARFIELD, K. L.; EDWARDS, S. R.; O'KEEFE, M. M.; ABDELMAJID, N. M.; BLANCHARD, A. J.; LABARRE, D. D.; BENNETT, P. A. Dietary Estimates of Dioxins Consumed in U.S. Department of Agriculture-Regulated Meat and Poultry Products. **Journal of Food Protection**, v. 76, n. 9, p. 1597-1607, 2013.

DOMINGO, J. L.; NADAL, M. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat: what about environmental contaminants?. **Environmental Research**, v. 145, p. 109-115, 2016.

DUAN, L.; NAIDU, R.; THAVAMANI, P.; MEAKLIM, J.; MEGHARAJ, M. Managing long-term polycyclic aromatic hydrocarbon contaminated soils: a risk-based approach. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, p. 8927-8941, 2015.

DUEDAHL-OLESEN, L.; AASLYNG, M.; MEINERT, L.; CHRISTENSEN, T.; JENSEN, A. H. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in Danish barbecued meat. **Food Control**, v. 57, p. 169-176, 2015.

DUTRA, C. B.; RATH, S.; REYES, F. G. R. Nitrosaminas Voláteis em Alimentos. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 18, n. 1, p. 111-120, 2007.

DUTRA, M. P.; ALEIXO, G. C.; RAMOS, A. L. S.; SILVA, M. H. L.; PEREIRA, M. T.; PICCOLI, R. H.; RAMOS, E. M. Use of gamma radiation on control of *Clostridium botulinum* in mortadella formulated with different nitrite levels. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 119, p. 125-129, 2016.

DZIUBANEK, G.; WYRWAL, E. M.; DRABEK, M. C.; SPYCHALA, A.; RUSIN, M.; PIEKUT, A.; HAJOK, I. Preliminary study of possible relationships between exposure to PCDD/Fs and dl-PCBs in ambient air and the length of life of people. **Science of the Total Environment**, v. 598, p.129–134, 2017.

EDAGI, F. K.; KLUGE, R. A. Remoção de adstringência de caqui: um enfoque bioquímico, fisiológico e tecnológico. **Ciência Rural**, v. 39, n. 2, p. 585-594, 2009.

EGEBERG, R.; OLSEN, A.; CHRISTENSEN, J.; HALKJAER, J.; JAKOBSEN, M. U.; OVERVAD, K.; TJONNELAND, A. Associations between Red Meat and Risks for Colon and Rectal Cancer Depend on the Type of Red Meat Consumed. **The Journal of Nutrition**, v. 143, n. 4, p. 464-472, 2013.

ESPOSITO, M.; CITRO, A.; MARIGLIANO, L.; URBANI, V.; SECCIA, G.; MAROTTA, M. P.; NICOLA, C. Influence of different smoking techniques on contamination by polycyclic aromatic hydrocarbons in traditional smoked Mozzarella di Bufala Campana. **International Journal of Dairy Technology**, v. 68, n.1, p. 97–104, 2015.

FEDDERN, V.; DORS, G. C.; TAVERNARI, F. C.; MAZZUXO, H.; CUNHA, A.; KRABBE, E.; SHEUERMANN, G.N. Aflatoxins importance on animal nutrition. In: **Aflatoxins – recente advances and future prospects**, cap.8, p.171-195, 2013.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DISKSHIT, R.; et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. 359-386, 2015.

FIEDLER, H.; ABAD, E.; VAN BAVEL, B.; DE BOER, J.; BOGDAL, C.; MALISCH, R. The need for capacity building and first results for the Stockholm Convention Global Monitoring Plan. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 46, p. 72–84, 2013.

FREITAS, R. A.; MARQUES, S. S. S.; SOUZA, T. N.; SILVEIRA, C. C. N.; SILVA, A. L. N.; BORGES, J. F. C.; SOUZA, J. H. K. The consumption of mate tea and esophageal cancer. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 14, n. 3, p. 118-123, 2016.

GADDY, J. A.; RADIN, J. N.; LOH, J. T.; ZHANG, F.; WASHINGTON, M. K.; PEEK, R. M.; ALGOOD, H. M. S.; COVER, T. L. High Dietary Salt Intake Exacerbates *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Carcinogenesis. **Infection and Immunity**, v. 81, n. 6, p. 2258-2267, 2013.

GARCIA, L. P.; FREITAS, L. R. S. Consumo abusivo de álcool no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 227-237, 2015.

GARCÍA-MORALEJA, A.; FONT, G.; MAÑES, J.; FERRER, E. Simultaneous determination of mycotoxin in commercial coffee. **Food Control**, v. 57, p. 282-292, 2015.

GIRELLI, A. M.; SPERATI, D.; TAROLA, A. M. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in Italian milk by HPLC with fluorescence detection. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 31, n. 4, p. 703-710, 2014.

GOMES, M. A.; PRIOLLI, D. G.; TRALHÃO, J. G.; BOTELHO, M. F. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 514-524, 2013.

GUIMARÃES, J. R. P. F. Toxicologia das emissões veiculares de diesel: um problema de saúde ocupacional e pública. **Revista de Estudos Ambientais**, v. 6, n. 1, p. 82-94, 2004.

HASSAN, J.; MANAVI, P. N.; DARABI, E. Polychlorinated biphenyls hot and cold seasons distribution in sea water, sediment, and fish samples in the Khour-e-Mousa (Mah-Shahr), Iran. **Chemosphere**, v. 90, n.9, p. 2477-2482, 2013.

HERNÁNDEZ, A. R.; CAMACHO, M.; BOADA, L. D.; RUIZ-SUAREZ, N.; ALMEIDA-GONZÁLES, M.; HENRÍQUEZ-HERNÁNDEZ, L. A.; ZUMBADO, M.; LUZARDO, O. P. Daily intake of anthropogenic pollutants through yogurt consumption in the Spanish population. **Journal of Applied Animal Research**, p. 1-11, 2015.

HU, J.; LA VECCHIA, C.; NEGRI, E.; GROH, M.; MORRISON, H.; MERY, L. Macronutrient intake and stomach cancer. **Cancer Causes Control**, v. 26, n. 6, p. 839-847, 2015.

HU, J.; ZHENG, M.; LIU, W.; NIE, Z.; LI, C.; LIU, G., XIAO, K. Characterization of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans, dioxin-like polychlorinated biphenyls, and polychlorinated naphthalenes in the environment surrounding secondary copper and aluminum metallurgical facilities in China. **Environmental Pollution**, v. 193, p. 6–12, 2014.

HUONG, B. T. M.; TUYEN, L. D.; DO, T. T.; MADSEN, H.; BRIMER, L.; DALSGAARD, A. Aflatoxins and fumonisins in rice and maize staple cereals in Northern Vietnam and dietary exposure in different ethnic groups. **Food Control**, v. 70, p. 191-200, 2016.

IARC – International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>. Acesso em: 23 de maio de 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2016. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>. Acesso em: 19 de abril de 2017.

IQBAL, S. Z.; ASI, M. R.; JINAP, S.; RASHID, U. Detection of aflatoxins and zearalenone contamination in wheat derived products. **Food Control**, v. 55, 223–226, 2014.

IRAM, W.; ANJUM, T.; IQBAL, M.; GHAFAR, A.; ABBAS, M.; KHAN, A. M. Structural Analysis and Biological Toxicity of Aflatoxins B1 and B2 Degradation Products Following Detoxification by *Ocimum basilicum* and *Cassia fistula* Aqueous Extracts. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. 1105, 2016.

IWEGBUE, C. M. A.; ONYONYEWOMA, U. A.; BASSEY, F. I.; NWAJELI, G. E.; MARTINCIGH, B. S. Concentrations and Health Risk of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Some Brands of Biscuits in the Nigerian Market. **Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal**, v. 21, n. 2, p. 338-357, 2015.

JEONG, H. S.; CHUNG, H.; SONG, S. H.; KIM, C. I.; LEE, J. G.; KIM, Y. S. Validation and Determination of the Contents of Acetaldehyde and Formaldehyde in Foods. **Toxicological Research**, v. 31, n. 3, p. 273-278, 2015.

JOMAR, R. T.; ABREU, A. M. M.; GRIEP, R. H. Padrões de consumo de álcool e fatores associados entre adultos usuários de serviço de atenção básica do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 1, p. 27-37, 2014.

KABAK, B. Aflatoxins in hazelnuts and dried figs: Occurrence and exposure Assessment. **Food Chemistry**, v. 211, p. 8-16, 2016.

KANG, B.; LEE, B. M.; SHIN, H. S. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) content and risk assessment from edible oils in Korea. **Journal of Toxicology and Environmental Health: Part A**, v. 77, n. 22-24, p. 1359-1371, 2014.

KARA, G. N.; OZBEY, F.; KABAK, B. Co-occurrence of aflatoxins and ochratoxin A in cereal flours commercialised in Turkey. **Food control**, v. 54, p. 275-281, 2015.

KHADEMI, F.; MOHAMMADI, M.; KIANI, A.; BAGHDADABADI, R. H. H.; PARVANEH, S.; MOSTAFAIE, A. Efficient Conjugation of Aflatoxin M1 With Bovine Serum Albumin through Aflatoxin M1 -(O-carboxymethyl) Oxime and Production of Anti-aflatoxin M1 Antibodies. **Jundishapur Journal of Microbiology**, v. 8, n. 4, 2015.

KIM, J. H.; KIM, S. Y.; CHOI, G. H.; LEE, J. H. Polycyclic aromatic hydrocarbon generation in heat-processed sundried salt. **Journal of Food Protection**, v. 77, n. 9, p. 1630-1633, 2014.

KING, A. M.; GLASS, K. A.; MILKOWSKI, A. L.; SINDELAR, J. J. Comparison of the Effect of Curing Ingredients Derived from Purified and Natural Sources on Inhibition of *Clostridium perfringens* Outgrowth during Cooling of Deli-Style Turkey Breast. **Journal of Food Protection**, v. 78, n. 8, p. 1527-1535, 2015.

KLURFELD, D. M. Research gaps in evaluating the relationship of meat and health. **Meat Science**, v. 109, p. 86-95, 2015.

KOOPRASERTYING, P.; MANEEBOON, T.; HONGPRAYOON, R.; MAHAKARNCHANAKUL, W. Exposure assessment of aflatoxins in Thai peanut consumption. **Food Science & Technology**, v. 2, 2016.

LÁZARO, M. L. A local mechanism by which alcohol consumption causes cancer. **Oral Oncology**, v. 62, p. 149-152, 2016.

LÁZARO, M. L. Stem cell division theory of cancer. **Cell Cycle Features**, v. 2, n. 5, p. 467-475, 2015.

LI, S.; MIN, L.; WANG, P.; ZHANG, Y.; ZHENG, N.; WANG, J. Occurrence of aflatoxin M1 in pasteurized and UHT milks in China in 2014 and 2015. **Food Control**, v. 78, p. 94-99, 2017.

LI, S.; ZHENG, M.; LIU, G.; XIAO, K. LI, C. Estimation and characterization of unintentionally produced persistent organic pollutant emission from converter steelmaking processes. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 21, p. 7361–7368, 2014.

LIDDER, S.; WEBB, A. J. Vascular effects of dietary nitrate (as found in green leafy vegetables and beetroot) via the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 3, p. 677-696, 2013.

LIDÉN, J.; LENSU, S.; POHJANVIRTA, R. Effect of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on Hormones of Energy Balance in a TCDD-Sensitive and a TCDD-Resistant Rat Strain. **International Journal of Molecular Science**, v. 15, n. 8, p. 13938-13966, 2014.

LIN, S.; WANG, X.; HUANG, C.; LIU, X.; ZHAO, J.; YU, I. T.; CHRISTIANI, D. C. Consumption of salted meat and its interactions with alcohol drinking and tobacco smoking on esophageal squamous-cell carcinoma. **International Journal of Cancer**, v. 137, n. 3, p. 582-589, 2015.

LONDONO, V. A. G.; GARCIA, L. P.; SCUSSEL, V. M.; RESNIK, S. Polycyclic aromatic hydrocarbons in milk powders marketed in Argentina and Brazil. **Food Additives and Contaminants: Part A**, v. 30, n. 9, p. 1573-1580, 2013.

LU, Y.; CEDERBAUM, A. I. Autophagy Protects against CYP2E1/Chronic Ethanol-Induced Hepatotoxicity. **Biomolecules**, v. 5, p. 2659-2674, 2015.

LUZ, R. L. F.; CAMPOS, S. A. S.; REIS, E.; GARRONI, N.; ABREU, L. R. Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPAs) em leite e derivados: contaminação e influência na saúde dos consumidores. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 8, n. 2, p. 868-875, 2016.

LUZARDO, O. P.; RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, A.; QUESADA-TACORONTE, Y.; RUIZ-SUÁREZ, N.; ALMEIDA-GONZÁLES, M.; HENRÍQUEZ-HERNÁNDEZ, L. A.; ZUMBADO, M.; BOADA, L. D. Influence of the method of production of eggs on the daily intake of polycyclic aromatic hydrocarbons and organochlorine contaminants: an independent study in the Canary Islands (Spain). **Food and Chemical Toxicology**, v. 60, p. 455-462, 2013.

LUZARDO, O. P.; ZUMBADO, M.; BOADA, L. D. Concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and organohalogenated contaminants in selected food stuffs from Spanish market basket: Estimated intake by the population from Spain. **Food, Agriculture and Environment**, v. 11, n. 3&4, p. 437-443, 2013.

LYALL, K.; CROEN, L. A.; SJÖDIN, A.; YOSHIDA, C. K.; ZERBO, O.; KHARRAZI, M.; WINDHAM, G. C. Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism

Spectrum Disorder and Intellectual Disability. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 3, p. 474-480, 2017.

MA, X.; YANG, Y.; LI, H-L.; ZHENG, W.; GAO, J.; ZHANG, W.; YANG, G.; SHU, X-O.; XIANG, Y-B. Dietary trace element intake and liver cancer risk: Results form two population-based cohorts in China. **International Journal of Cancer**, v. 140, n. 5, p. 1050-1059, 2017.

MACHADO, A. M. R.; CARDOSO, M. G.; DÓREA, H. S.; EMÍDIO, E. S.; SILVA, M. M. S.; ANJOS, J. P.; SACZK, A. A.; NELSON, D. L. Contamination of cachaça by PAHs from storage containers. **Food Chemistry**, v. 146, p. 65-70, 2014.

MARANGHI, F.; TASSINARI, R.; MORACCI, G.; ALTIERI, I.; RASINGER, J. D.; CARROLL, T. S.; HOGSTRAND, C.; LUNDEBYE, A. -K.; MANTOVANI, A. Dietary exposure of juvenile female mice to polyhalogenated seafood contaminants (HBCD, BDE-47, PCB-153, TCDD): Comparative assessment of effects in potential target tissues. **Food and Chemical Toxicology**, v. 56, p. 443-449, 2013.

MICHA, R.; KHATIBZADEH, S.; SHI, P.; ANDREWS, K. G.; ENGELL, R. E.; MOZAFFARIAN, D. Global, regional and national consumption of major food groups in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys worldwide. **BMJ Open**, v. 5, 2015.

MOLCAN, T.; SWIGONSKA, S.; ORLOWSKA, K.; MYSZCZYNSKI, K.; NYNCA, A.; SADOWSKA, A.; RUSZKOWSKA, M.; JASTRZEBSKI, J. P.; CIERESZKO, R. E. Structural-functional adaptations of porcine CYP1A1 to metabolize polychlorinated dibenzo-p-dioxins. **Chemosphere**, v. 168, p. 205-216, 2017.

MOREIRA, M. F.; OLIVEIRA, T. R.; VIEIRA, I. G. P.; FREIRE, F. C. O.; SILVA, S. C.; RIBEIRO, L. M.; GUEDES, M. I. F. Ocorrência de fungos e aflatoxinas do tipo B em castanhas e produtos comercializados no Nordeste brasileiro. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 75, 2016.

MUNTEAN, N.; MUNTEAN, E.; DUDA, M. Contamination of some Plant origin food products with polycyclic aromatic hydrocarbons. **Bulletin UASMV serie Agriculture**, v. 70, n. 2, p. 383-386, 2013.

MURPHY, P. A.; HENDRICH, S.; LANDGREN, C.; BRYANT, C. M. Food Mycotoxins: An Update. **Journal of Food Science**, v. 71, p. 51-65, 2006.

NA, H-K.; LEE, J. Y. Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, p. 1116, 2017.

NABECHIMA, G. H.; PROVESI, J. G.; MANTELLI, M. B. H.; VIEIRA, M. A.; AMBONI, R. D. M. C.; AMANTE, E. R. Effect of the Mild Temperature and Traditional Treatments on Residual Peroxidase Activity, Color, and Chlorophyll Content on Storage of Mate (*Ilex paraguariensis*) Tea. **Journal of Food Science**, v. 79, n. 6, p. 163-168, 2014.

NAULT, J. C. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma according to a etiology. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 28, n. 5, p. 937-947, 2014.

NELSON, D. E.; JARMAN, D. W. REHM, J.; GREENFIELD, T. K.; REY, G.; KERR, W. C.; MILLER, P.; SHIELD, K. D.; YE, Y.; NAIMI, T. S. Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. **American Journal of Public Health**, v.103, n. 4, p. 641-648, 2013.

NEME, K.; MOHAMMED, A. Mycotoxin occurrence in grains and the role of postharvest management as a mitigation strategies. A review. **Food Control**, v. 78, p. 412-425, 2017.

OLESEN, L. D.; NAVARATNAM, M. A.; JEWULA, J.; JENSEN, A. H. PAH in Some Brands of Tea and Coffee. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 35, n. 1, p. 74-90, 2015.

ORYWAL, K.; SZMITKOWSKI, M. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in malignant neoplasms. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 17, n. 2, p. 131-139, 2017.

OSNA, N. A.; KHARBANDA, K. K. Multi-Organ Alcohol-Related Damage: Mechanisms and Treatment. **Biomolecules**, v. 6, n. 2, p. 20, 2016.

OSSAI, E. K.; IWEGBUE, C. M. A.; AJOGUNGBE, E. E.; TESI, G. O. Polycyclic Aromatic Hydrocarbon and Metal Concentrations in Imported Canned Maize. **Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology**, v. 3, n. 1, p. 53-58, 2015.

OSTRY, V.; MALIR, F.; TOMAN, J.; GROSSE, Y. Mycotoxins as human carcinogens—the IARC Monographs classification. **Mycotoxin Research**, v. 33, n. 1, p. 65-73, 2017.

PAIANO, V.; BIANCHI, G.; DAVOLI, E.; NEGRI, E.; FANELLI, R.; FATTORE, E. Risk assessment for the Italian population of acetaldehyde in alcoholic and non-alcoholic beverages. **Food Chemistry**, v. 154, p. 26-31, 2014.

PEMBERTHY, D.; QUINTERO, A.; MARTRAT, M. G.; PARERA, J.; ÁBALOS, M.; ABAD, E.; VILLA, A. L. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and dioxin-like PCBs in commercialized food products from Colombia. **Science of the Total Environment**, v. 568, p. 1185–1191, 2016.

PENG, C.; OUYANG, Z.; WANG, M.; CHEN, W.; LI, X.; CRITTENDEN, J. C. Assessing the combined risks of PAHs and metals in urban soils by urbanization indicators. **Environmental Pollution**, v. 178, p. 426-432, 2013.

PENTEADO, J. C. P. O legado das bifenilas policloradas (PCBs). **Química Nova**, v. 24, n. 3, p. 390-398, 2001.

PEREIRA, M. S. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDD), dibenzofurans (PCDF) and polychlorinated biphenyls (PCB): main sources, environmental behaviour and risk to man and biota. **Química Nova**, v. 17, n. 6, p. 934-943, 2004.

PICCINATO, C. A.; NEME, R. M.; TORRES, N.; SANCHES, L. R.; CRUZ DEROGIS, P. B.; BRUDNIEWSKI, H. F.; E SILVA, J. C.; FERRIANI, R. A. Increased expression of CYP1A1 and CYP1B1 in ovarian/peritoneal endometriotic lesions. **Reproduction**, n. 151, p. 683-692, 2016.

PICININ L. C. A.; CERQUEIRA M. M. O. P.; VARGAS E. A.; LANA A. M. Q.; TOALDO I. M.; BORDIGNON-LUIZ M.T. Influence of climate conditions on aflatoxin M1 contamination in raw milk from Minas Gerais State, Brazil. **Food Control**, v. 31, p. 419-424, 2013.

PITT, J. A.; DROUILLARD, K. G.; PATERSON, G. Polychlorinated Biphenyl Bioaccumulation Patterns Among Lake Erie Lower Trophic Level Consumers Reflect Species Ecologies. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 98, n. 1, p. 65-70, 2017.

PRAUD. D.; ROTA, M.; REHM, J.; SHIELD, K.; ZATONSKI, W.; HASHIBE, M.; LA, V. C.; BOFFETA, P. Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. **International Journal of Cancer**, v. 138, p. 1380-1387, 2016.

RASFF - Rapid Alert System for Food and Feed. Preliminary Annual Report. 2014.

RASMUSSEM, P. W.; SCHRANK, C.; WILLIAMS, M. C. W. Trends of PCB concentrations in Lake Michigan coho and Chinook salmon, 1975–2010. **Journal of Great Lakes Research**, v. 40, p. 748-754, 2014.

RAUSCHER-GABERNIG, E.; MISCHKEK, D.; MOCHE, W.; PREAN, M. Dietary intake of dioxins, furans and dioxin-like PCBs in Austria. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 30, n. 11, p. 1770-1779, 2013.

REALDON, S.; ANTONELLO, A.; ARCIDIACONO, D.; DASSIE, E.; CAVALLIN, F.; FASSAN, M.; NARDI, M. T.; ALBERTI, A.; RUGGE, M.; BATTAGLIA, G. Adherence to WCRF/AICR lifestyle recommendations for cancer prevention and the risk of Barrett's esophagus onset and evolution to esophageal adenocarcinoma: results from a pilot study in a high-risk population. **European Journal of Nutrition**, v. 55, n. 4, p. 1563-1571, 2016.

REGES, J. T. A.; JESUS, M. N.; DA SILVA, S. D. R.; DE SOUZA, M. H.; SANTOS, I. J.; SANTOS, S. M.; RODRIGUES, J. W. Ocorrência de fungos e micotoxinas em grãos de milho em Jataí-GO, Brasil. **Biotechnology and Agricultural Sciences**, v.3, p. 34-39, 2016.

RENGARAJAN, T.; RAJENDRAN, P.; NANDAKUMAR, N.; LOKESHKUMAR, B.; RAJENDRAN, P.; NISHIGAKI, I. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with special focus on câncer. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 5, n. 3, p. 182-189, 2015.

ROCHA, M. E. B., FREIRE, F. C. O., MAIA, F. E. F., GUEDES, M. I. F., RONDINA, D. Mycotoxins and their effects on human and animal. **Food Control**, v. 36, p. 159-65, 2014.

ROSA e SILVA, L.; TRONCON, L. E.; OLIVEIRA, R. B.; GALLO, L.; FOSS, M. C. Fecal parameters and gastrointestinal transit in patients with alcohol related chronic pancreatitis with and without chronic diarrhea: Factors associated with this symptom. **Gastroenterology**, v. 144, n. 5, p. 457, 2013.

ROSITA, A. F. N. J.; NORHAIZAN, M. E.; REDZWAN, S. M. Screening of aflatoxin M1 occurrence in selected milk and dairy products in Terengganu, Malaysia. **Food Control**, v. 73, p. 209-214, 2017.

SACRAMENTO, T. R. Importância da Contaminação de Alimentos por Aflatoxinas para a Incidência de Câncer Hepático. **Revista Ciências Exatas e Naturais**, v. 18, n. 1, p. 141-169, 2016.

SAIDELLES, A. P. F.; KIRCHNER, R.; SANTOS, N. Z.; STUMM, E. M. F.; RECK, L.; MACHADO, R. S. Caracterização de indivíduos da Fronteira Oeste/RS (Brasil) que possuem o hábito de tomar chimarrão em temperatura elevada. **Ciência e Natura**, v. 36, n. 3, p. 310-318, 2014.

SANTOS, M. R.; SILVA, J. O. Impacto da Presença de Aflatoxinas em Alimentos Destinados ao Consumo Humano e Animal. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, n. 4, 2010.

SANTOS, R. G.; DIAS, M. C. PORCY, C.; GALENO, N. S. Identificação de fungos produtores de micotoxinas cancerígenas em pães de sanduíches vendidos no centro comercial de Macapá-AP. **Revista da Associação Brasileira de Nutrição**, n. 2, p. 50-55, 2016.

SEITZ, H. K.; WANG, X-D. The role of cytochrome P450 2E1 in ethanol-mediated carcinogenesis. **Subcellular Biochemistry**, v. 67, p 131-143, 2013.

SELIM, K.M.; EL-HOFY, H.; KHALIL, R.H. The efficacy of three mycotoxin adsorbents to alleviate aflatoxin B1-induced toxicity in *Oreochromis niloticus*. **Aquaculture International**, v.22, n. 2, p.523- 540, 2014.

SILVA, J.; TANIGUCHI, S.; BECKER, J. H.; WERNECK, M. R.; MONTONE, R. C. Occurrence of organochlorines in the green sea turtle (*Chelonia mydas*) on the northern coast of the state of São Paulo, Brazil. **Marine Pollution Bulletin**, v. 112, p. 411-414, 2016.

SILVA, R. A.; SILVA, R. H. A. Avaliação do quadro de estresse metabólico em ratos Wistar intoxicados com Aflatoxina B1. **Revista Brasileira de Ciências Médicas e da Saúde**, v. 3, n. 3, 2015.

SINGH, L.; VARSHNEY, J. G.; AGARWAL, T. Polycyclic aromatic hydrocarbons' formation and occurrence in processed food. **Food Chemistry**, v. 199, p. 768-781, 2016.

SJÖDIN, A.; JONES, R. S.; CAUDILL, S. P.; WONG, L. Y.; TURNER, W. E.; CALAFAT, A. M. Polybrominated Diphenyl Ethers, Polychlorinated Biphenyls, and Persistent Pesticides in Serum from the National Health and Nutrition Examination Survey: 2003–2008. **Environmental Science & Technology**, v. 48, n. 1, p. 753-760, 2014.

SONG, L.; GUO, L.; LI, Z.; Molecular mechanisms of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl-induced epithelial-mesenchymal transition in human hepatocellular carcinoma cells. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 322, p. 75-88, 2017.

SONG, P.; LU, M.; YIN, Q.; WU, L.; ZHANG, D.; FU, B.; WANG, B.; ZHAO, Q. Red meat consumption and stomach cancer risk: A meta-analysis. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 140, n. 6, p. 979-992, 2014.

STANCHEVA, M.; GEORGIEVA, S.; MAKEDONSKI, L. Polychlorinated biphenyls in fish from Black Sea, Bulgaria. **Food Control**, v. 72, p. 205-210, 2017.

STRANO, G.; WEST, C. Food mutagen and lung cancer. **World Journal of Surgical Research**, v. 5, p. 6-12, 2016.

SU, Y.; ZHAO, B.; GUO, F.; BIN, Z.; YANG, Y.; LIU, S.; et al. Interaction of benzo[a]pyrene with other risk factors in hepatocellular carcinoma: a casecontrol study in Xiamen, China. **Annals of Epidemiology**, v. 24, p. 98-103, 2014.

SULC, M.; INDRA, R.; MOSEROVÁ, M.; SCHMEISER, H. H.; FREI, E.; ARLT, V. M.; STIBOROVÁ, M. The Impact of Individual Cytochrome P450 Enzymes on Oxidative Metabolism of Benzo[a]Pyrene in Human Livers. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 57, p. 229-235, 2016.

SUN, H.; WANG, P.; LI, H.; LI, Y.; ZHENG, S.; MATSIKO, J.; HAO, Y.; ZHANG, W.; WANG, D.; ZHANG, Q. Determination of PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in food and feed using gas chromatography-triple quadrupole mass spectrometry. **Science China Chemistry**, v. 60, n. 5, p. 670-677, 2017.

TAREKE, E. RYDBERG, P. KARLSSON, P. TÖRNQVIST, M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 17, p. 4998-5006, 2002.

TAHMOUZI, S.; RAZAVI, S. H.; SAFARI, M.; EMAM-DJOMEH, Z. Development of a practical method for processing of nitrite-free hot dogs with emphasis on evaluation of physico-chemical and microbiological properties of the final product during refrigeration. **Journal of Food Processing and Preservation**, v. 37, p. 109-119, 2013.

USDA. 2015. US Department of Agriculture. Dioxins and Dioxin-Like Compounds in the U.S. Domestic Meat and Poultry Supply Science.

VIJAYA, P. V.; KALAI, S. P.; SRAVANI, S. Protective effect of ellagic acid against TCDD-induced renal oxidative stress: modulation of CYP1A1 activity and antioxidant defense mechanisms. **Molecular Biology Reports**, v. 41, p. 4223-4232, 2014.

WANG, D.; SUN, J.; ZHANG, W.; JIA, F.; YANG, Y.; LIN, Z.; FENG, J.; PAVLOVIC, M. Disruption of brewer's yeast alcohol dehydrogenase II gene and reduction of acetaldehyde content during brewery fermentation. **Journal of the American Society of Brewing Chemists**, v. 64, p. 195-201, 2006.

WANG, F.; ZHANG, Y-J.; ZHOU, Y.; LI, Y.; ZHOU, T.; ZHENG, J.; ZHANG, J-J.; LI, S.; XU, D-P.; LI, H-B. Effects of Beverages on Alcohol Metabolism: Potential Health Benefits and Harmful Impacts. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 3, p. 354, 2016.

WANG, G.; PENG, J.; YANG, D.; ZHANG, D.; LI, X. Current levels, composition profiles, source identification and potentially ecological risks of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in the surface sediments from Bohai Sea. **Marine Pollution Bulletin**, v. 101, p. 834-844, 2015.

WANG, X.; LIN, X.; OUYANG, Y. Y.; LIU, J. Red and processed meat consumption and mortality: dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. **Public Health Nutrition**, v. 19, n. 5, p. 893-905, 2016.

WENG, M-W.; LEE, H-W.; CHOI, B.; WANG, H-T.; HU, Y.; MEHTA, M.; DESAI, D.; AMIN, S.; ZHENG, Y.; TANG, M-S. AFB1 hepatocarcinogenesis is via lipid peroxidation that inhibits DNA repair, sensitizes mutation susceptibility and induces aldehyde-DNA adducts at p53 mutational hotspot codon 249. **Oncotarget**, v. 8, n. 11, p. 18213-18226, 2017.

WILLIAMS, W. P.; WINDHAM, G. L. Aflatoxin Accumulation in a Maize Diallel Cross. **Agriculture**, v. 5, p. 344-352, 2015.

World Health Organization. Early cancer diagnosis saves lives, cuts treatment costs. WHO 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/early-cancer-costs/en/>. Acesso em: 02 de julho de 2017.

World Health Organization. “Self-help strategies for cutting down or stopping substance use: a guide (2010). WHO 2010. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44322/1/9789241599405_eng.pdf. Acesso em: 28 de maio de 2017.

World Health Organization. WHO – World Health Organization. International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm. Geneva, WHO, 2000.

ZAKHARI, S.; HOEK, J. B. Alcohol and Breast Cancer: Reconciling Epidemiological and Molecular Data. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 815, p. 7-39, 2015.

ZHU, H.; YANG, X.; ZHANG, C.; ZHU, C.; TAO, G.; ZHAO, L.; TANG, S.; SHU, Z.; CAI, J.; DAI, S.; QIN, Q.; XU, L.; CHENG, H.; SUN, X. Red and processed meat

intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. **Plos One**, v. 8, n. 8, 2013.