

*Campus Realengo*

Curso de Graduação em  
Farmácia

Kamila Miranda da Silva

**Mecanismos envolvidos na  
toxicidade das principais  
substâncias encontradas nos  
alimentos e sua possível  
influência no  
desenvolvimento de câncer  
colorretal**

Rio de Janeiro

2020

KAMILA MIRANDA DA SILVA

**MECANISMOS ENVOLVIDOS NA TOXICIDADE DAS PRINCIPAIS  
SUBSTÂNCIAS ENCONTRADAS NOS ALIMENTOS E SUA POSSÍVEL  
INFLUÊNCIA NO DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial a obtenção do grau de bacharel em Farmácia pelo Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paula de Miranda Costa Maciel.

Rio de Janeiro  
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Alane Elias Souza

Bibliotecária - CRB 7 n° 6321

S586

Silva, Kamila Miranda da.

Mecanismos envolvidos na toxicidade das principais substâncias encontradas nos alimentos e sua possível influência no desenvolvimento de câncer colorretal. / Kamila Miranda da Silva, 2020.  
60 f. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2020.

Orientadora: Paula de Miranda Costa Maciel.

1. Acido siálico. 2. Câncer de intestino. 3. Dieta - gorduras. 4. Microbiota intestinal. 5. Adutos – DNA. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Maciel, Paula de Miranda Costa. III. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

KAMILA MIRANDA DA SILVA

MECANISMOS ENVOLVIDOS NA TOXICIDADE DAS PRINCIPAIS SUBSTÂNCIAS  
ENCONTRADAS NOS ALIMENTOS E SUA POSSÍVEL INFLUÊNCIA NO  
DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER COLORRETAL

Trabalho de Conclusão de  
Curso apresentado ao Instituto  
Federal do Rio de Janeiro  
como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Bacharel  
em Farmácia.

Aprovado em 04 / 06 / 2021.

Banca Examinadora



---

Prof. Dsc. Paula de Miranda Costa Maciel - (Orientadora - IFRJ/ *Campus* Realengo)



---

Prof. Dsc. Elisa Suzana Carneiro Pôças - (Membro Interno - IFRJ/ *Campus* Realengo)



---

Prof. Dsc. Thais Emanoelle Tavares Pompeu de Lima - (Membro Interno - IFRJ/  
*Campus* Realengo)



---

Prof. Dsc. Itallo Collopy Junior - (Membro Interno - IFRJ/ *Campus* Realengo)

SILVA, K. M. da. Mecanismos envolvidos na toxicidade das principais substâncias encontradas nos alimentos e sua possível influência no desenvolvimento de câncer colorretal. 60f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2020.

## RESUMO

O câncer colorretal é o terceiro câncer mais frequente em homens, o segundo câncer mais frequente em mulheres e seus números têm subido a cada ano. Existem vários fatores que contribuem para o aumento do risco de desenvolvê-lo, dentre eles está a alimentação inapropriada. Desta forma, a presente revisão bibliográfica objetiva elucidar os principais alimentos descritos na literatura e as substâncias presentes nestes alimentos que possam contribuir para o aumento do risco de desenvolver este câncer, bem como quais mecanismos estariam envolvidos na indução da carcinogênese. Neste sentido foram consultadas as diferentes bases de dados: PubMed, Scielo, Science Direct e LILACS, sendo selecionados os artigos na língua inglesa e portuguesa no período compreendido entre 2001 e 2021. Neste trabalho foi dado enfoque em como as gorduras, alimentos fritos e/ou submetidos a altas temperaturas, carne vermelha e alimentos processados e a microbiota podem influenciar na progressão deste câncer. As gorduras, bem como o ferro heme podem induzir a produção de espécies radicalares via reação de Fenton. Essas espécies podem atuar se ligando diretamente a proteínas e bases nitrogenadas formando adutos, iniciando e propagando a peroxidação lipídica, e por consequência gerando intermediários reativos como MDA e 4-HNE, os quais podem reagir com bionucleófilos como: proteínas e bases nitrogenadas formando adutos. Além disso, no metabolismo das gorduras por algumas bactérias patogênicas podem ser formados ácidos biliares secundários e terciários que podem contribuir para a formação de espécies radicalares, ambos podem atuar gerando inflamação na mucosa do cólon. Outros intermediários como acroleína, acrilamida e aminas heterocíclicas podem ser formados em altas temperaturas pela reação de Maillard, e exibem ampla capacidade de formarem adutos com os bionucleófilos, enquanto, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são formados pela combustão da matéria orgânica, podendo gerar um metabólito tóxico com plena capacidade de formar adutos com bionucleófilos. Em adição, devido o processo de salga da carne vermelha e/ou carne processada pode haver a formação de compostos N-nitrosos, que assim como os outros metabólitos, possui alta reatividade e também pode formar adutos com bionucleófilos. Por fim, existe outro fator presente na carne vermelha e processada, mas não na carne de frango e peixes, uma glicana chamada Neu5Gc, a qual pode desencadear uma inflamação crônica chamada xenosialite, que pode contribuir para a progressão do câncer. Em conclusão, o corpo humano exhibe mecanismos para lidar com esses compostos, entretanto, o problema principal está na periodicidade em que esses alimentos são ingeridos, quanto maior a exposição a essas substâncias maior o risco de desenvolver este câncer, assim sendo, o consumo excessivo destes alimentos deve ser desencorajado.

Palavras-chave: Ácido siálico. Adutos de DNA. Câncer de intestino. Gorduras na dieta. Microbiota intestinal.

SILVA, K. M. da. Mechanisms involved in the toxicity of the main substances found in food and their possible influence on the development of colorectal cancer. 60f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2020.

## ABSTRACT

Colorectal cancer is the third most frequent cancer in man, the second most frequent cancer in woman and these numbers have been rising every year. There are several factors that contribute to the increased risk of developing it, among them is inappropriate feeding. Thus, the present bibliographic review aims to elucidate the main foods described in the literature and the substances present in these foods that may contribute to the increased risk of developing this cancer, as well as which mechanisms would be involved in inducing carcinogenesis. Therefore, the different databases were consulted PubMed, Scielo, Science Direct and LILACS, with articles in English and Portuguese between the period of 2001 and 2021 being selected. This work focused on how fats, fried foods and/or foods submitted to high temperatures, red meat and processed foods and the microbiota can influence the progression of this cancer. Fats, as well as heme iron, can induce the production of radical species via the Fenton reaction. These species can act by binding directly to proteins and nitrogenous bases forming adducts, initiating and propagating lipid peroxidation and consequently generating reactive intermediates such as MDA and 4-HNE, which can react with bionucleophiles such as proteins and nitrogenous bases forming adducts. Beyond that, in the metabolism of fats by some pathogenic bacteria, secondary and tertiary bile acids can be formed which can contribute to the formation of radical species both of which can act to generate inflammation in the colon mucosa. Other intermediates such as acrolein, acrylamide and heterocyclic amines can be formed at high temperatures by the Maillard reaction and also exhibit ample capacity to form adducts with bionucleophiles, while polycyclic aromatic hydrocarbons are formed by the combustion of organic matter, which can generate a toxic metabolite with full ability to form adducts with bionucleophiles. In addition, due of the salting process of red meat and / or processed meat there might have the formation of N-nitroso compounds, which like other metabolites have high reactivity and can also form adducts with bionucleophiles. Finally, there is another factor present in red and processed meat, but not in chicken and fish meat, a glycan called Neu5Gc which can trigger a chronic inflammation called xenosialite, which can contribute to the progression of cancer. In conclusion, the human body exhibits mechanisms to deal with these compounds, however, the main problem is in the periodicity in which these foods are ingested, the higher the exposure to these substances the greater the risk of developing this cancer, thus excessive consumption of these foods should be discouraged.

Keywords: Sialic acid. DNA adducts. Colorectal cancer. Dietary fats. Gastrointestinal microbiome.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ácido graxo saturado e insaturado.

Figura 2: Via de metabolismo do ácido araquidônico.

Figura 3: Redução de oxigênio molecular ( $O_2$ ) em água.

Figura 4: Formação do malonaldeído (MDA).

Figura 5: Formação de adutos entre malonaldeído e DNA.

Figura 6: Formação de adutos entre radical hidroxila e a guanina.

Figura 7: Metabolismo da acroleína.

Figura 8: Mecanismo de formação de adutos entre acroleína e desoxiguanosina.

Figura 9: Metabolismo da acrilamida via CYP2E1 e conjugação com a glutatona.

Figura 10: Formação dos adutos entre a acrilamida e as bases nitrogenadas guanina e adenina.

Figura 11: Metabolismo do PhIP e detoxificação.

Figura 12: Formação de adutos entre PhIP e a desoxiguanosina.

Figura 13: Regiões fjord e bay dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.

Figura 14: Metabolismo e formação de adutos do benzo[a]pireno.

Figura 15: Formação do íon metildiazônio.

Figura 16: Formação de adutos entre o NDMA e a guanina.

Figura 17: Grupo heme da carne vermelha e processada.

Figura 18: Mecanismo pelo qual o ferro gera metabólitos tóxicos.

Figura 19: Metabolismo do 4-HNE.

Figura 20: Formação de adutos entre 4-HNE e desoxiguanosina.

Figura 21: Atividade da CMAH.

Figura 22: Mecanismo Neu5Gc.

Figura 23: Alimentação e microbiota intestinal vinculados ao câncer.

Figura 24: Mecanismo dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC).

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AAMA:	<i>N</i> -acetil- <i>S</i> -(3-amino-3-oxopropil) -cisteína
AGCC:	Ácidos graxos de cadeia curta
AGPI:	Ácido Graxo Poliinsaturado
AIA:	Aminoimidazoazaarens
B[a]P:	Benzo[a]pireno
BHA:	Hidroxianisol butilado
BHT:	Hidroxitolueno butilado
BPDE:	BP-7,8-dihidrodiol-9,10-epóxido
CAR:	Receptor constitutivo de androstano
CCR:	Câncer Colorretal
CMAH	Citidina monofosfato-ácido- <i>N</i> -acetilneuramínico hidroxilase
CNN:	Compostos N-Nitrosos
CO:	Monóxido de carbono
COX:	Ciclooxigenase
dG:	Desoxiguanosina
DHN-MA:	Ácido 1,4-dihidroxinonano-mercaptúrico
DNA:	Ácido Desoxirribonucleico
EH:	Epóxido hidrolase
ERO:	Espécies Reativas de Oxigênio
Fe <sup>2+</sup> :	Ferro ferroso
Fe <sup>3+</sup> :	Ferro férrico
FXR:	Receptor farsenóide X
GA:	Glicidamida
GAMA:	<i>N</i> -acetil- <i>S</i> -(2-carbamoil-2-hidroxietyl)-cisteína
GSH:	Glutationa
GST:	Glutationa- <i>S</i> -transferase
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	Peróxido de hidrogênio
HAP:	Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos
4-HHE:	4-hidroxihexenal
4-HNE:	4-hidroxinonenal
4-HNE-dG:	6-(1-hidroxihexanil)-8-hidroxi 1,N <sup>2</sup> -propano-2'-desoxiguanina
HO <sub>2</sub> :	Radical Hidroperoxila



HONH-PhIP:	2-hidroxi-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5- <i>b</i> ] piridina
3-HPMA:	Ácido 3-hidroxi-propil mercapturico
IgA:	Imunoglobulina A
IgG:	Imunoglobulina B
IgM:	Imunoglobulina M
IL-18:	Interleucina 18
IL-22:	Interleucina 22
IL-6:	Interleucina 6
INCA:	Instituto Nacional do Câncer
ISO-GAMA:	<i>N</i> -acetil- <i>S</i> -(1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-cisteína
L <sup>•</sup> :	Radical lipídico
LO <sup>•</sup> :	Radical lipídico alcoxi
LOO <sup>•</sup> :	Radical peroxila
LOOH:	Hidroperóxido lipídico
LOX:	Lipoxigenase
MDA:	Malonaldeído
MeIQx:	Amino-3,8-dimetilimidazo [4,5- <i>f</i> ] quinoxalina
N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :	Trióxido de dinitrogênio
N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> :	Tetróxido de dinitrogênio
NAT1:	<i>N</i> -acetiltransferase 1
NDEA:	<i>N</i> -nitrosodietilamina
NDMA:	<i>N</i> -nitrosodimetilamina
Neu5Gc:	Ácido <i>N</i> -glicolilneuramínico
Neu5Ac:	Ácido <i>N</i> -Acetilneuramínico
NH:	Grupo imino
NH <sub>2</sub> :	Grupo amino
NO:	Óxido nítrico
NO <sub>2</sub> :	Dióxido de Nitrogênio
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> :	Nitrito
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> :	Nitrato
NTHi:	<i>Haemophilus influenzae</i> não-tipável
O <sub>2</sub> :	Oxigênio molecular
O <sub>2</sub> <sup>-•</sup> :	Ânion superóxido
•OFe:	Heme oxiradical

OH:	Ânion hidroxila
OH•:	Radical Hidroxila
OH-1:	Heme oxigenase 1
ONOO <sup>-</sup> :	Peroxinitrito
PhIP:	2-Amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5- <i>b</i> ]piridina
PXR:	Receptor de pregnano X
RM:	Reação de Maillard
RO <sub>2</sub> •:	Radical peroxila
TGI:	Trato gastrointestinal
TGR5:	Receptor de ácido biliar acoplado a proteína G
TNF:	Fator de necrose tumoral
UDP:	Uridina difosfato
UGTs:	UDP-Glucuronosiltransferases
VDR:	Receptor de vitamina D3
α-HO-Acr-dG:	α-hidroxi-1,N2-propano-2'-desoxiguanosina
γ-HO-Acr-dG:	γ-hidroxi-1,N2-propano-2'-desoxiguanosina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1 CÂNCER DE INTESTINO.....	12
1.1.2 Epidemiologia.....	12
1.1.3 Fatores de risco.....	12
1.1.3 Tratamento.....	15
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	16
2.1 METODOLOGIA.....	16
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
2.2.1 Gorduras e o desenvolvimento de câncer.....	17
2.2.2 Alimentos fritos e/ou submetidos a altas temperaturas.....	23
2.2.3 Carne vermelha e alimentos processados.....	32
2.2.4 Microbiota e o câncer de intestino.....	42
<b>3 CONCLUSÃO</b> .....	47
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	49

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CÂNCER DE INTESTINO

### 1.1.1 Epidemiologia

A incidência de câncer colorretal é muito alta e têm crescido cada vez mais a cada ano (DING *et al.*, 2020). O câncer é uma das principais doenças que levam a óbito no mundo, sendo o câncer colorretal o 3º tipo de câncer mais frequente em homens e o 2º tipo de câncer mais frequente em mulheres (KUIPERS *et al.*, 2015). A estimativa para o território brasileiro no ano de 2020 era que surgissem novos 40.990 casos, sendo 20.520 em homens e 20.470 em mulheres (INCA, 2020). Estima-se que a incidência deste câncer possa aumentar na ordem de 90,0% e 124,2%, para indivíduos com idades entre 20 e 34 anos para o ano de 2030 (THANIKACHALAM; KHAN, 2019).

### 1.1.2 Fatores de risco

Existem diversos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de câncer de cólon e reto. A genética, o tabagismo, a obesidade, o sedentarismo, o avanço da idade e os hábitos alimentares inadequados podem explicar o aumento da incidência deste câncer em países ocidentais (KUIPERS *et al.*, 2015). O consumo de *Fast food* nesta geração pode aumentar o risco a doenças crônicas como: obesidade, diabetes e câncer (BASKAR; AISWARYA, 2018). Adicionalmente uma dieta pobre em fibras (vegetais, cereais e frutas) e o consumo em excesso de gordura animal também podem contribuir para o aumento do risco do desenvolvimento do câncer colorretal (DENIPOTE; TRINDADE; BURINE, 2010).

O consumo de carne processada e alimentos industrializados vêm sendo largamente apontados como fatores que podem estar associados ao desenvolvimento de câncer de intestino (SANTOS; AGUIAR; COSTA, 2019), bem como a ingestão de carne vermelha (ALEXANDER; CUSHING, 2011; DI MASO *et al.*, 2013). O consumo de carne vermelha segundo o Instituto Nacional do Câncer (2020) acima de 500g por semana, e de carnes processadas como: salsicha, linguiça, bacon, mortadela, salame e peito de peru podem aumentar o risco de desenvolver câncer colorretal.

O modo de preparo e o método de conservação do alimento também são pautas a serem discutidas, pois podem induzir a produção de radicais livres e

metabólitos tóxicos. A produção exacerbada de radicais livres, também conhecidos como espécies reativas de oxigênio (EROs) ocasionam no organismo um processo chamado de estresse oxidativo (MUNHOZ *et al.*, 2016). As espécies reativas de oxigênio afetam moléculas como: carboidratos, proteínas, lipídeos e ácidos nucléicos (SILVA; GONÇALVES, 2010). Em dado momento podem propiciar um aceleração na multiplicação das células, e é justamente esse mecanismo de multiplicação acelerado das células que inicia o câncer (OLIVEIRA; NETTO, 2011). Segundo Freire, Mancini-filho e Ferreira (2013) são formados produtos tóxicos ou cancerígenos como a acroleína e peróxidos enquanto o alimento está sob o processo de fritura. Óleos e gorduras submetidos a temperaturas acima de 170°C são capazes de iniciar os processos oxidativos (MARQUES; VALENTE; ROSA, 2009).

A ingestão de carne vermelha se faz necessária, pois é fonte de todos os aminoácidos essenciais, ferro, zinco, selênio e vitamina B, especialmente a vitamina B12 (KLURFELD, 2018). Todavia, também é fonte de colesterol e gordura saturada, principalmente em carnes processadas como bacon. Existem diversos métodos que visam aumentar a durabilidade da carne, tais como: secagem, salga, cura e defumação. Na cura, por exemplo, é adicionado sal, o que diminui a quantidade de água e, por conseguinte, diminui o número de microrganismos. Entretanto, o sal adicionado é enriquecido com nitratos e nitritos e desta forma favorece a formação de compostos N-nitrosos (CNN). Existe também a geração de compostos nitrosos endógenos através da óxido nítrico sintase. Além destes, o processo de defumação e o ferro presente na carne vermelha também aumentam a produção de compostos nitrosos endógenos (ROHRMANN; LINSEISEN, 2016).

As aminas heterocíclicas são formadas quando a carne é submetida a altas temperaturas, por uma reação específica entre aminoácidos livres e açúcar (reação de Maillard). Esse componente é potencialmente mutagênico em humanos. Já o processo de defumação da carne produz hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), estes são formados por uma combustão incompleta de compostos orgânicos como tabaco, óleo e gás (CASCELLA *et al.*, 2018). O benzo-pireno é um dos compostos gerados na defumação. A análise estatística dos dados mostra que pessoas que consomem alimentos defumados frequentemente têm maior probabilidade de desenvolver o câncer, em comparação a pessoas que não consomem alimentos defumados regularmente (FIGUEIREDO; SILVA, 2001).

Quando os compostos aromáticos são metabolizados, são formados metabólitos ativos, os quais são potencialmente danosos ao DNA (ZANDONAI; SONOBE; SAWADA, 2012).

Estudos mostraram que existe outro componente na carne vermelha que pode estar diretamente relacionado com o aumento do risco do desenvolvimento de câncer colorretal. Trata-se de uma glicana chamada Neu5Gc que está presente na carne vermelha, mas não em outras carnes como de aves e peixes (SILVA; KAWANISHI; VARKI, 2016). A incorporação do Neu5Gc ocorre pela bactéria comensal humana específica *Haemophilus influenzae* não-tipável (NTHi) em seus lipooligossacarídeos. Por serem altamente imunogênicos conduzem tanto a ativação quanto a diferenciação de linfócitos B e produção de anticorpos anti-Neu5Gc das classes IgA, IgG e IgM (TAYLOR *et al.*, 2010).

As glicanas contendo Neu5Gc interagem com os anticorpos anti-Neu5Gc conduzindo a uma resposta inflamatória crônica, denominada de xenosialite. Segundo estudos realizados por Hedlund e colaboradores (2008) essa inflamação crônica é um fator que consegue induzir o desenvolvimento e a progressão de algumas doenças, dentre elas o câncer. Outros estudos como o de Pearce e colaboradores (2014) e Samraj e colaboradores (2015) também apoiam essa hipótese. A presença de Neu5Gc na dieta promoveu inflamação, tumores e aterosclerose em camundongos (SILVA; KAWANISHI; VARKI, 2016).

Corroborando o que foi descrito acima, diversos estudos suportam a hipótese de que a microbiota intestinal pode influenciar na carcinogênese (SONG; CHAN, 2019). Garret (2015) salienta que a microbiota intestinal contribui para a carcinogênese de diversas formas, por exemplo, influenciando a atividade metabólica do hospedeiro, alterando o balanço entre a proliferação e a morte de células intestinais e guiando a função do sistema imune. Existem evidências de que há bactérias específicas encontradas em grande quantidade em pacientes com câncer colorretal, as quais têm sido envolvidas com o dano do DNA e a progressão do tumor (TILG *et al.*, 2018).

Ademais, alguns alimentos estão ligados a redução do risco de desenvolver câncer colorretal, como as frutas e vegetais, por serem ricos em polifenóis, flavonóides, fibras solúveis, vitaminas e minerais (PAN; WU; WANG, 2018). Ingerir alimentos com propriedades antioxidantes confere proteção ao organismo, e desta

forma o mal que é causado quando se ingere alimentos inadequados consegue ser reparado (OLIVEIRA; NETTO, 2011).

### 1.1.3 Tratamento

O câncer de intestino ou também denominado de câncer colorretal (CCR) acomete o cólon, a junção retossigmóide, o reto, o ânus e o canal anal. Se esta patologia for diagnosticada em estágio inicial existe até 90% de chance de cura, isso porque com o diagnóstico precoce é possível localizar, estimar o seu tamanho, sua extensão e por meio destes fatores o tratamento será escolhido. O tratamento inclui a cirurgia curativa ou paliativa e a radioterapia que pode ser associada ou não a quimioterapia (HUWE *et al.*, 2013).

Os sintomas passam despercebidos com certa frequência, o que impacta sobre o diagnóstico e conseqüentemente sobre o tratamento. O câncer de intestino possui a singularidade de apresentar uma lesão precursora denominado pólipos adenomatosos. Estima-se o tempo de 10 anos para o surgimento do adenoma. Neste tempo é possível que ele cresça e se transforme em tumor, contudo, dentro desse período existe a grande possibilidade de ser rastreado e tratado. Portanto, sua rastreabilidade se faz necessária para diminuir o índice de mortalidade (HABR-GAMA, 2005).

Segundo Triantafillidis, Vagianos e Malgarinos (2015), uma das ferramentas utilizadas inicialmente para diagnóstico é a colonoscopia. O autor menciona que é recomendado um intervalo de 10 anos após o resultado negativo. Enquanto Robertson e colaboradores (2014) discorrem sobre “cânceres de intervalo”, onde pólipos e cânceres são encontrados poucos anos após a colonoscopia apontar resultado negativo. E ainda discute que, o intervalo de tempo entre uma colonoscopia negativa e o diagnóstico do câncer colorretal é de aproximadamente dois a três anos e meio.

Pelos motivos expostos, o objetivo da presente revisão bibliográfica é evidenciar os principais alimentos e/ou substâncias presentes nestes alimentos que podem contribuir diretamente para o aumento do risco do desenvolvimento de câncer colorretal, bem como quais mecanismos estariam envolvidos na indução da carcinogênese.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 METODOLOGIA**

Para a escrita da presente revisão sistemática foram realizadas pesquisas nos seguintes bancos de dados científicos (SciELO, PubMed, Science Direct e LILACS) e também foi utilizada a plataforma DeCS/ MeSH para consultar e escolher os seguintes descritores em saúde, em diferentes associações “câncer de intestino”, “gorduras na dieta”; “microbiota intestinal”; “adutos e DNA” e “ácido siálico” e seus correspondentes em inglês. Além disso, foram coletadas informações através de sites da internet como o do Instituto Nacional do Câncer (INCA), para melhor compreender a epidemiologia, conceitos e tratamentos dessa patologia. Como critério de inclusão foram selecionados apenas os artigos nas línguas portuguesa e inglesa que foram publicados no período compreendido entre 2001 até 2021. A pesquisa foi realizada no período de março de 2020 a maio de 2021.

Foram também selecionados livros de orientações para prevenção do câncer como método de complementação de informações. Como critério de exclusão foram desconsideradas todas as literaturas que não se aplicavam ao tema ou que se encontraram repetidas em diferentes bases de dados.

### **2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foi feito um levantamento bibliográfico de 212 artigos, dentre eles 38 foram excluídos após a leitura do título ou resumo e 27 se encontravam repetidos nas diferentes bases de dados, somando um total de 146 artigos utilizados, 2 sites e 3 livros.

#### **2.2.1 Gorduras e o desenvolvimento de câncer**

A literatura evidencia diversos fatores que podem contribuir para o desenvolvimento do câncer de intestino, estudos complementares têm sido feitos nos últimos anos e auxiliam a elucidar o mecanismo envolvido. Há uma controvérsia na literatura sobre o consumo de gordura e o aumento do risco do desenvolvimento de câncer colorretal. O estudo de Neves, Koifman e Mattos (2006) correlaciona positivamente a ingestão de gorduras e o aumento do risco de câncer colorretal, a

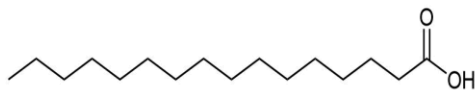


explicação desta constatação seria dada pela maior indução da secreção biliar, e pelo fato da digestão de lipídios gerarem produtos metabólicos.

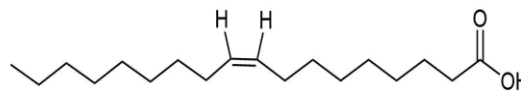
Em contraste, o estudo de Kim e Park (2018) aponta que não há associação significativa entre a ingestão de gordura na dieta e o aumento do risco do câncer colorretal. Essa hipótese também é suportada pelo estudo de Hodge e colaboradores (2015) que indica que a ingestão de ácidos graxos saturados não exibiu qualquer associação com o desenvolvimento do câncer de cólon, embora tenha sido vista uma associação positiva com o câncer de reto. O ácido linoleico, um ácido graxo poliinsaturado (AGPI) essencial, ou seja, que o corpo não produz, logo deve ser obtido pela dieta, foi reportado neste estudo como um contribuidor para o tumor no cólon (HODGE *et al.*, 2015).

Os ácidos graxos podem ser definidos como cadeias carbônicas com um grupo metila em uma extremidade e um grupo carboxila na outra. A diferença entre os ácidos graxos saturados e insaturados se dá pela presença de duplas ligações. Os ácidos graxos saturados exibem ligações simples entre carbono-carbono, enquanto os ácidos graxos insaturados podem conter uma dupla ligação (monoinsaturados) ou mais (poliinsaturados) (Figura 1). Os ácidos graxos poliinsaturados são demasiadamente peroxidáveis, levando a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), conseqüentemente muitas células tumorais sofrem alteração em suas vias celulares para dar conta das EROs (COCKBAIN; TOOGOOD; HULL, 2012).

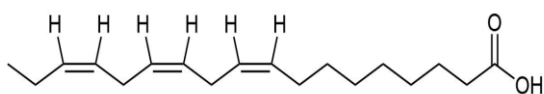
Existem evidências experimentais de que os ácidos graxos poliinsaturados  $\omega$ -3 (ácido  $\alpha$ -linolênico, ácido docosahexaenóico, ácido eicosapentaenóico e ácido docosapentaenóico) possuem efeito benéfico contra o câncer colorretal. Em contraste, os ácidos graxos poliinsaturados  $\omega$ -6 (ácido linoleico e ácido araquidônico) podem contribuir para o desenvolvimento deste câncer (SONG *et al.*, 2015). De acordo com Romagnolo e colaboradores (2019) dietas ricas em ácido linoleico, encontrado em óleos vegetais como milho e soja podem acarretar o aumento do risco de desenvolver doenças inflamatórias intestinais e colite ulcerativa. O autor ainda cita que este ácido graxo impulsionou quimicamente a incidência de câncer de cólon em roedores, causando um aumento na excreção de ácidos biliares, bem como um aumento dos níveis fecais de um ácido biliar secundário chamado ácido desoxicólico.

**Figura 1: Ácidos graxos saturados e insaturados****Ácido Graxo saturado**

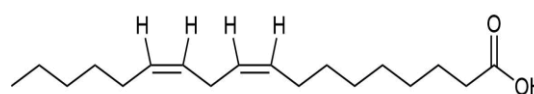
Ácido palmítico (16)

**Ácido Graxo monoinsaturado**

Ácido oleico (18:1)

**Ácidos Graxos poliinsaturados**

Ácido linolênico (18:3)



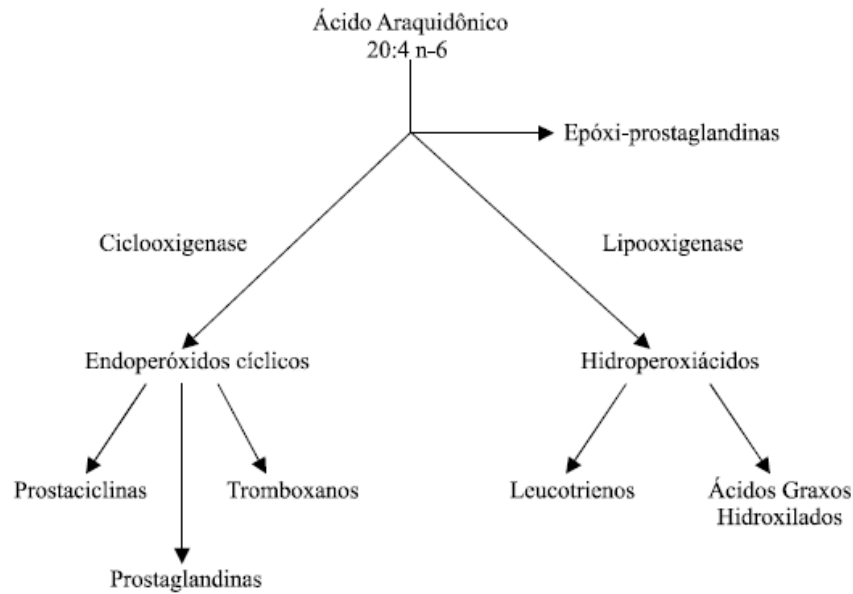
Ácido linoleico (18:2)

Fonte: Estruturas retiradas de PubChem (2021).

Segundo Martins e Gruezo (2009) o ácido linoleico é precursor do ácido araquidônico. O ácido araquidônico por meio das vias: da ciclooxigenase (COX) 1 e 2 e da lipoxigenase (LOX) 5 induz a formação de eicosanóides (mediador inflamatório), como ilustra a Figura 2. A produção exacerbada de eicosanóides está atrelada a diversas alterações inflamatórias, autoimunes e carcinogênicas. Inúmeros eicosanóides induzem a proliferação celular, angiogênese, modulam a motilidade e adesão celular, elevam a permeabilidade vascular e a inflamação, sendo assim, um fator que promove o crescimento do tumor. O autor também argumenta que polimorfismos nas vias de COX e LOX podem estar associados ao câncer de cólon. Em adição, as prostaglandinas E2 também são metabólitos derivados do ácido araquidônico e vem sendo associadas com o início e progressão da carcinogênese por serem tipicamente pró-inflamatórias (COCKBAIN; TOOGOOD; HULL, 2012).

Explicando de forma mais minuciosa, o mecanismo pelo qual os ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) tem potencial efeito tóxico ocorre pela formação de radicais hidroxila (OHs) ou por outras espécies reativas de oxigênio (HO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, RO<sub>2</sub><sup>\*</sup>) durante a decomposição do ácido linoleico hidroperóxido e durante a peroxidação lipídica, sendo o epitélio do cólon uma área mais propensa a ação das EROs (MARTINS; GRUEZO, 2009).

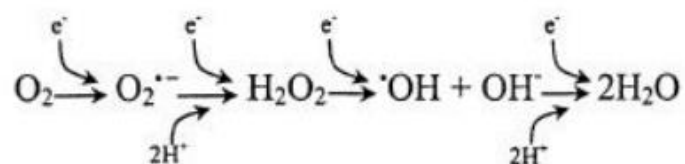
**Figura 2- Via de metabolismo do ácido araquidônico**



Fonte: Adaptada de Martins; Gruezo (2009).

O processo de peroxidação lipídica pode ser caracterizado como uma série de processos bioquímicos decorrentes da ação dos radicais livres nas membranas celulares dos ácidos graxos poliinsaturados. Esses ácidos graxos são especialmente bons por terem mais de uma dupla ligação em sua cadeia carbônica, assegurando um alvo excelente para o ataque das espécies reativas de oxigênio. O radical hidroxila ( $\text{OH}^{\bullet}$ ) é o mais reativo dentre todos os outros, sendo formado a partir da reação de Fenton e pela redução do oxigênio molecular ( $\text{O}_2$ ) que é transformado em ânion superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), o qual posteriormente reage com o peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), gerando o ( $\text{OH}^{\bullet}$ ) como é possível observar na Figura 3. Essa redução tetravalente do ( $\text{O}_2$ ) ocorre sob condições normais de metabolismo, e é catalisada pela enzima citocromo oxidase. O radical hidroxila atua na peroxidação de lipídios por meio da captura de um átomo de hidrogênio dos ácidos graxos poliinsaturados (NOGUEIRA *et al.*, 2014).

**Figura 3- Redução de oxigênio molecular ( $\text{O}_2$ ) em água**



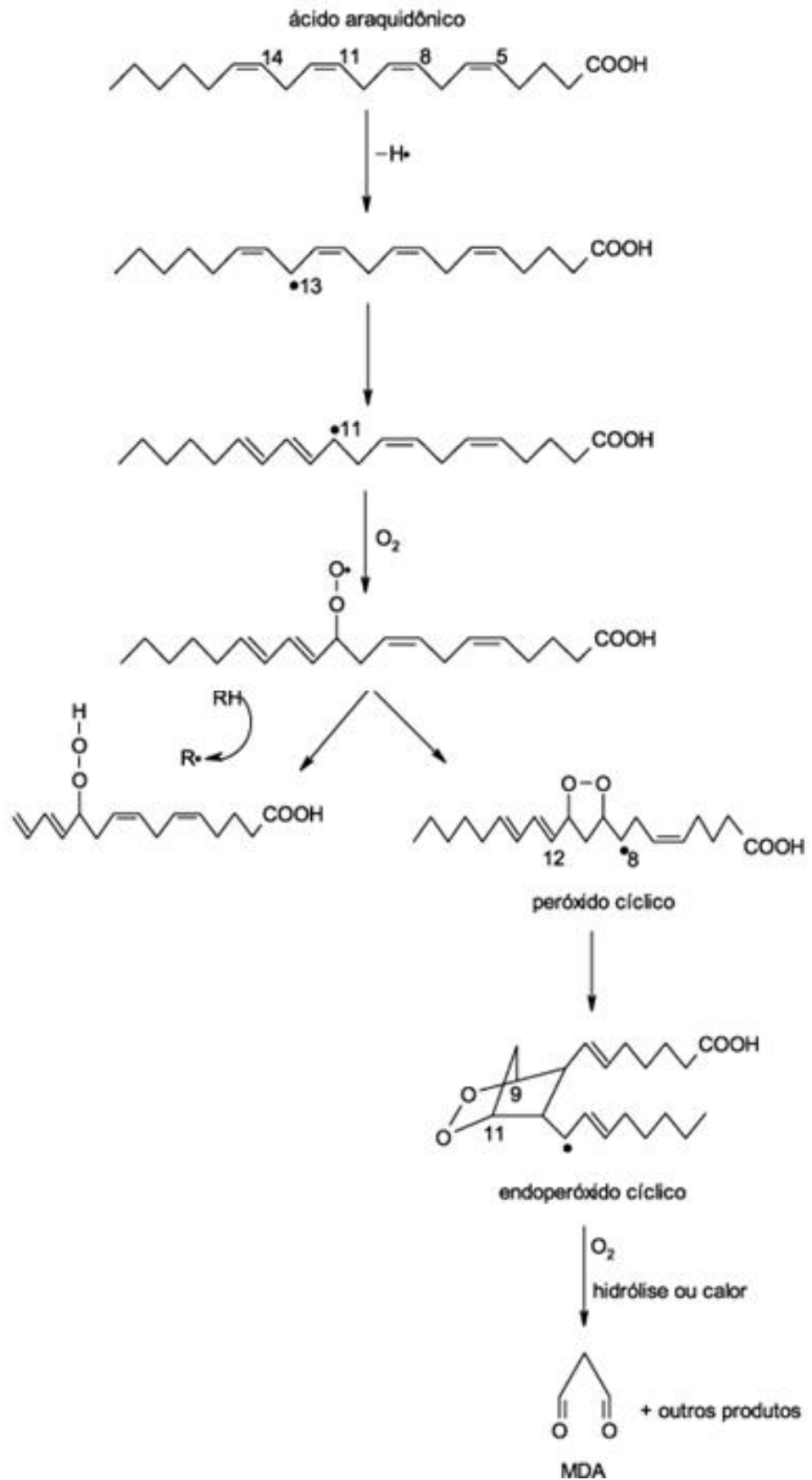
Fonte: Adaptado de Nogueira *et al.* (2014).

Serve de exemplo de um ácido graxo poliinsaturado peroxidável, o ácido araquidônico, que posteriormente a extração do hidrogênio, forma um radical lipídico centrado no carbono, que sofre rearranjo molecular para sua estabilização gerando um dieno conjugado (Figura 4). Ocorre então uma adição de um oxigênio molecular de forma intensamente rápida no radical lipídico ( $L^{\cdot}$ ), que recebe o nome de radical peroxila lipídico ( $LOO^{\cdot}$ ). Este radical está apto a reagir com outro ácido graxo poliinsaturado, dando início a uma nova cadeia de oxidação. Existe também a possibilidade dos radicais  $LOO^{\cdot}$  atacarem uma dupla da mesma cadeia e formar peróxidos cíclicos. O radical presente na posição 8 pode atacar o carbono 12 e formar o endoperóxido cíclico, que por meio de hidrólise ou calor, juntamente ao oxigênio molecular pode formar o malonaldeído (MDA) (LOUREIRO; DI MASCIO; MEDEIROS, 2002).

O malonaldeído (MDA) é um aldeído eletrofílico, que dependendo do pH pode existir na forma de íon enolato, o qual contém baixa reatividade no meio biológico. Entretanto, quando o pH diminui, o MDA se encontra na forma de beta-hidroxiacroleína, o qual tem uma reatividade alta. Desta forma, pode reagir com grupamentos nucleofílicos, ou seja, com resíduos de aminoácidos como: arginina, histidina e lisina. Estas reações entre o MDA e os resíduos de aminoácidos livres formam adutos, podendo também formar adutos com nucleosídeos como a desoxiguanosina e desoxiadenosina, contribuindo desta forma para o dano e mutação do DNA (AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014).

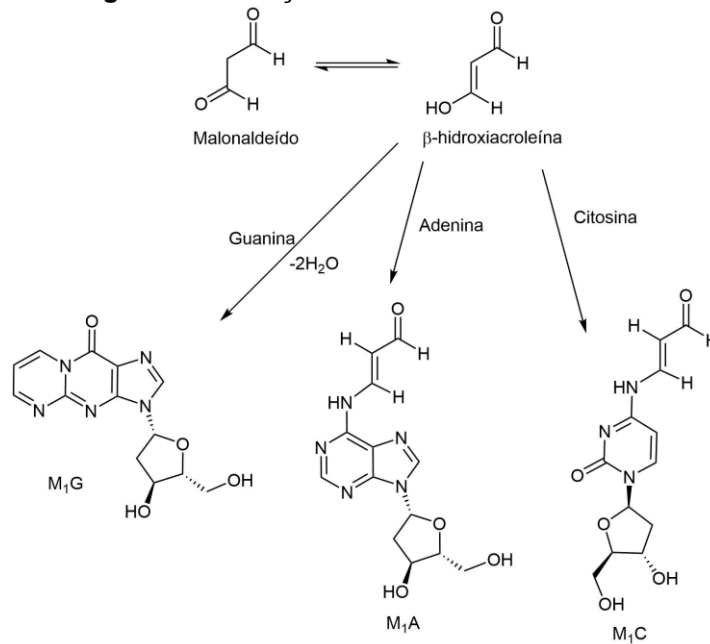
O malonaldeído pode formar adutos com proteínas, porém, é mais comum e estável formar adutos com proteínas quando está ligado ao acetaldeído (MDA-Acetaldeído) (GEĞOTEK; SKRZYDLEWSKA, 2019). A formação de adutos ocorre em detrimento do malonaldeído ser uma molécula eletrofílica, que por consequência, reage com grupos nucleofílicos que ao doarem elétrons criam uma ligação covalente, e como desfecho geram adutos (SAPKOTA; WYATT, 2015). O MDA pode reagir com as seguintes bases nucleotídicas: desoxiguanosina (dG), desoxiadenosina (dA) e desoxicitidina (dC) dando origem aos adutos pirimido [1,2 $\alpha$ ]purin-10(3H)-ona ( $M_1G$ ), o  $N^6$ -(3-oxopropenil) desoxiadenosina ( $M_1A$ ) e o  $N^4$ -(3-oxopropenil-desoxicitidina ( $M_1C$ ), como ilustra a Figura 5 (GROTTO *et al.*, 2009).

Figura 4: Formação do malonaldeído (MDA)



Fonte: Adaptado de Loureiro; Di Mascio; Medeiros (2002).

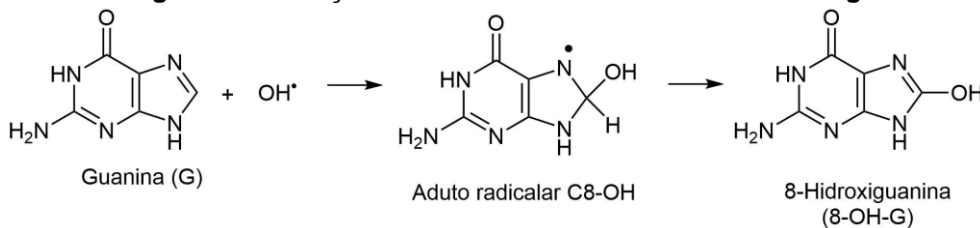
**Figura 5: Formação de adutos entre malonaldeído e DNA**



Fonte: Adaptado de Jomova; Valko (2011).

Além das espécies reativas de oxigênio possuírem a capacidade de desencadear a peroxidação lipídica e a consecutiva formação de metabólitos tóxicos, estes também podem reagir diretamente com o DNA. Os autores Moretton e Loizou (2020) alegam que a reação entre EROs e DNA ocorre especialmente com o radical hidroxila ( $\cdot$ OH), este radical pode atacar estruturas do DNA como: açúcares, pirimidinas e purinas e levar a formação de adutos com a desoxiguanosina. Somados a isso, Watanabe, Kawasaki e Kawai (2020) denotam que os adutos com a desoxiguanosina recebem o nome de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), e este é um dos marcadores do estresse oxidativo que retrata o dano oxidativo da nucleobase. Já os adutos formados entre o  $\cdot$ OH e a guanina (8-OH-G) são mediados pela oxidação de uma guanina livre ou pelo reparo de excisão de bases (Figura 6).

**Figura 6: Formação de adutos entre radical hidroxila e a guanina.**



Fonte: Adaptado de Jomova; Valko (2011).

Entretanto, os ácidos graxos são necessários ao nosso organismo. O ácido linoleico ou também conhecido como Ômega-6, atua de diversas formas no

organismo e está presente em diversos cereais e leguminosas como: arroz, aveia, feijão, ervilha e soja. Além de estar presente em diversos vegetais: couve, alface, espinafre, agrião e brócolis (MARTIN *et al.*, 2006). Existem vários estudos que apontam que a forma conjugada desse ácido está presente em alimentos de fontes ruminantes, tais como: manteiga, laticínios, carne bovina e cordeiro e traz diversos benefícios para saúde, como o estudo de Den Hartigh (2019) que alega que este ácido graxo em sua forma conjugada pode reduzir a carcinogenicidade do câncer colorretal, pode reduzir a formação de placas ateroscleróticas e pode ter efeito benéfico na perda de peso.

Desta forma não há um consenso na literatura sobre as gorduras saturadas e insaturadas. Estudos recentes, como o de Wilson e colaboradores (2017) discutem que existem claras evidências de que gorduras saturadas, e uma insaturada, o ácido araquidônico, são capazes de aumentar o risco de desenvolver câncer colorretal.

### **2.2.2 Alimentos fritos e/ou submetidos a altas temperaturas**

O processo de fritura ocorre por meio da imersão completa do alimento no óleo quente (150-190°C), acionando uma transferência entre calor e massa entre o óleo, o alimento e o ar que procederá na desidratação dos alimentos. O desfecho desse processo é um alimento desejável, de cor dourada, com sabor atraente e textura agradável, suculento por dentro e crocante por fora (CHANG *et al.*, 2020).

A reação que confere cor atraente aos alimentos e aumenta suas características sensoriais é chamada de reação de Maillard (RM). Essa reação é desencadeada entre açúcares e aminoácidos dos alimentos que são submetidos a temperaturas acima de 120°C (LEMOS *et al.*, 2020). A reação de Maillard ocorre lentamente em baixas temperaturas, porque depende de outros fatores, como o pH, entretanto a partir de 40°C a velocidade de reação duplica a cada 10°C de aumento de temperatura (FRANCHISQUINI *et al.*, 2017). Durante esta reação ocorre a formação de inúmeros compostos tóxicos, dentre eles estão: acroleína, acrilamida, aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos (LEMOS *et al.*, 2020).

Os agentes indutores da carcinogênese são chamados carcinógenos. Na carcinogênese ocorre a transformação da célula normal em uma célula maligna, isso ocorre de maneira lenta devido à complexidade da carcinogênese, podendo ser dividida em três estágios: iniciação, propagação e progressão. Na iniciação, ocorre

uma alteração irreversível no DNA, principalmente por moléculas com caráter eletrofílico. Moléculas de alta densidade eletrônica, tais como as bases nitrogenadas, sofrem atração por substâncias eletrofílicas e deste modo reagem e conduzem a formação de adutos (LOUREIRO; DI MASCIO; MEDEIROS, 2002).

A acroleína é gerada a partir de carboidratos, aminoácidos e lipídios durante o processamento térmico de alimentos (ABRAHAM *et al.*, 2011). Submeter alimentos que contenham carboidratos a altas temperaturas, pode ocasionar a formação de intermediários reativos, que podem reagir com resíduos de aminoácidos de proteínas ou sofrer clivagem carbono-carbono (STEVENS; MAYER, 2008).

A toxicidade da acroleína se deve a sua propriedade de ser um eletrófilo forte, desta forma exibe profunda reatividade com nucleófilos celulares como: DNA, RNA e proteínas. A acroleína sofre ataque do grupo imidazol da histidina, do grupo sulfidril da cisteína e do grupo amino da lisina, formando adutos via adição de Michael ou ligações cruzadas com a base de Schiff. Esses aminoácidos são muito importantes fisiologicamente, pois estão ligados a processos celulares que englobam: detecção de espécies reativas de oxigênio, catálise enzimática, sinalização redox e tamponamento celular. Os adutos formados pela acroleína podem conduzir a mudanças na função da proteína (MOGHE *et al.*, 2015).

A principal via de eliminação da acroleína se dá pela conjugação com a glutathione (GSH), seguida por uma cascata de metabolização mediada pela enzima aldeído desidrogenase ou pela aldo-ceto redutase produzindo o ácido 3-hidroxi-propil mercaptúrico (3-HPMA), o principal metabólito de acroleína encontrado na urina (WANG *et al.*, 2019) como ilustra a Figura 7. No entanto, a acroleína pode inibir a álcool desidrogenase e a aldeído desidrogenase, duas enzimas que metabolizam os conjugados de acroleína–glutathione, conseqüentemente ela consegue modificar o seu próprio metabolismo (MOGHE *et al.*, 2015).

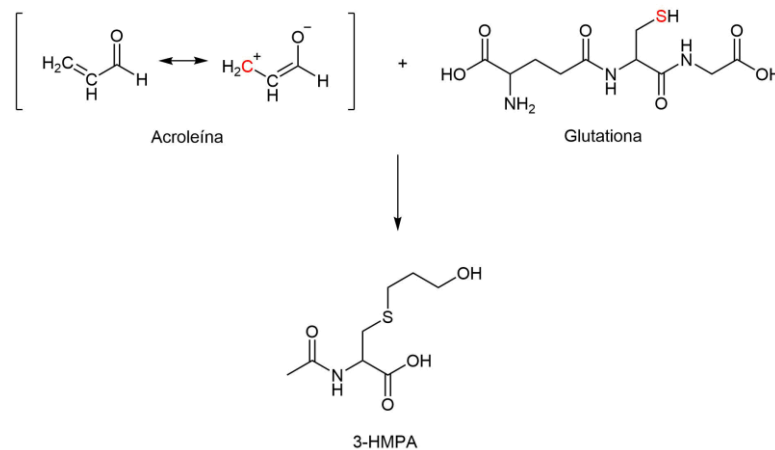
A acroleína é a molécula mais reativa de todos os aldeídos  $\alpha,\beta$  insaturados. Ela inibe irreversivelmente a N-acetiltransferase 1 (NAT1) formando adutos no sítio ativo da enzima. As N-acetiltransferases são enzimas de fase 2 capazes de metabolizar xenobióticos e exibem uma função muito importante no metabolismo de aminas aromáticas, a inibição irreversível desta enzima conduz a uma alteração na acetilação de aminas aromáticas (BUI *et al.*, 2013).

O mecanismo pelo qual a acroleína produz adutos com o DNA é por meio da via de adição de Michael ou pela formação da base de Schiff, pois tanto a purina



quanto a piridina exibem o grupamento imino e amino. A acroleína pode formar adutos com a guanina, citosina e adenina, entretanto, os adutos com a guanina são os mais encontrados (OU *et al.*, 2020). A reação com a desoxiguanosina (dG) ocorre pelo ataque de seu grupamento imino (NH) ou amino (NH<sub>2</sub>) a acroleína gerando os intermediários (DA-1 e DA-2) como ilustra a Figura 8. Ocorre então uma reação intramolecular, onde um de seus grupamentos NH<sub>2</sub> ou NH atacam o grupamento carbonila da acroleína, fechando o anel e gerando dois adutos exocíclicos de DNA, chamados de  $\alpha$ -hidroxi-1,N2-propano-2'-desoxiguanosina ( $\alpha$ -HO-Acr-dG) e  $\gamma$ -hidroxi-1,N2-propano-2'-desoxiguanosina ( $\gamma$ -HO-Acr-dG) (LIU; ZHU; XIE, 2010).

**Figura 7: Metabolismo da acroleína.**

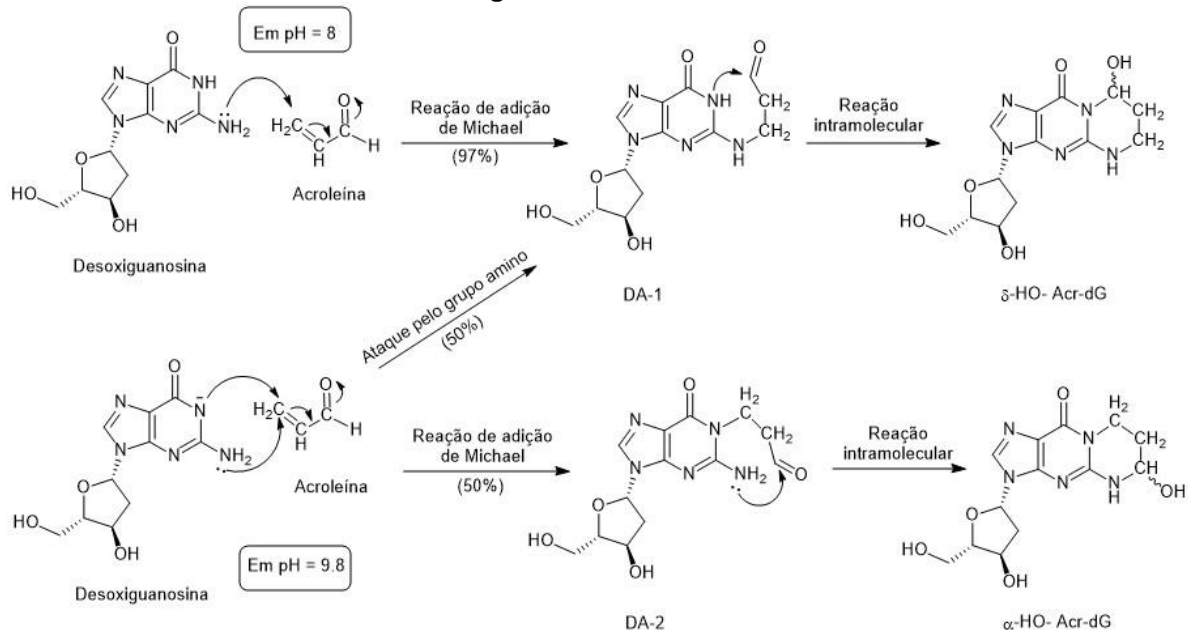


Fonte: Adaptado de Stevens; Mayer (2008).

No entanto, outra desoxiguanosina também poderia atacar com seu grupo amino o grupamento carbonila da acroleína (que anteriormente formou aduto com outra desoxiguanosina), obtendo-se assim uma acroleína no meio de duas desoxiguanosinas, formando a Acroleína-Base de Schiff. A ciclização do anel pela reação de uma segunda desoxiguanosina dá origem a ligações cruzadas entre a dupla hélice do DNA, que podem afetar a replicação e transcrição do DNA (OU *et al.*, 2020).

Estima-se que em pH neutro o grupamento amino da guanina apresenta uma maior nucleofilicidade, assim sendo, ataca o grupo carbonila da acroleína e gera o  $\gamma$ -OH-Acr-dG. Já em pH alto, a nucleofilicidade dos grupamentos imino e amino da guanina são equivalentes formando tanto  $\gamma$  quanto  $\alpha$ -OH-Acr-dG (TANG *et al.*, 2011).

**Figura 8: Mecanismo de formação de adutos entre acroleína e desoxiguanosina**



Fonte: Adaptado de Tang *et al.* (2011).

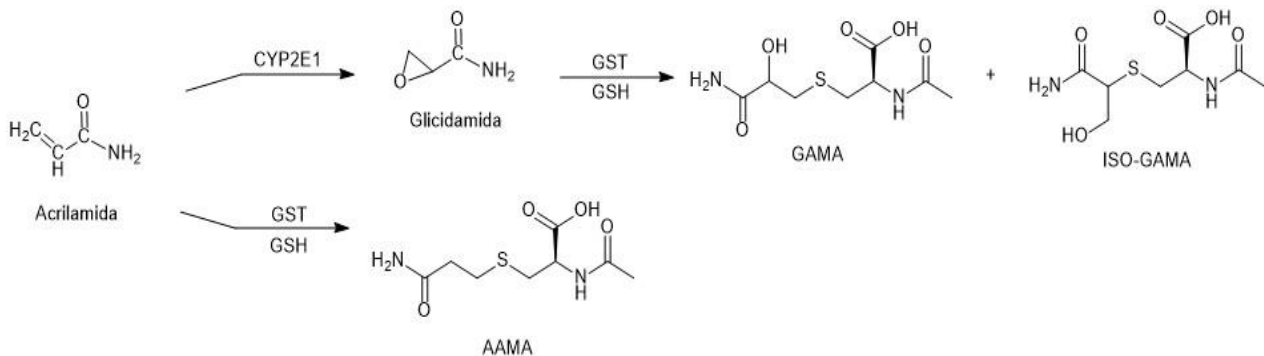
Adicionalmente, a acroleína não é encontrada somente em alimentos fritos ou submetidos a altas temperaturas. Ela já existe em muitos alimentos como as frutas e vegetais (LIU; ZHU; XIE, 2010). De acordo com Abraham e colaboradores (2011) é encontrada em frutas em quantidades entre 0.01 mg/kg a 0.05 mg/kg, enquanto que em vegetais é encontrada em valores acima de 0.59 mg/kg. É encontrada também em bebidas alcoólicas como o vinho (BAUER; COWAN; CROUCH, 2010).

A acrilamida por sua vez, é produzida tanto pela reação de Maillard, quando açúcares redutores como a frutose e a glicose reagem com a asparagina (VIRK-BAKER *et al.*, 2014), quanto pela degradação da acroleína sob altas temperaturas em ácido acrílico, que pode reagir com a asparagina e formar a acrilamida (LIU *et al.*, 2015). A acrilamida é uma das toxinas mais comuns nos alimentos, podendo ser encontrada em altos níveis em batatas fritas, flocos de milho e pão. Isto posto, pode-se afirmar que esse composto está presente na dieta diária da maioria das pessoas (SEMLA *et al.*, 2017).

A sua eliminação ocorre majoritariamente via conjugação com a glutathiona (GSH), catalisada pela enzima glutathiona-S-transferase (GST). Contudo, pode sofrer também metabolismo pelas enzimas microsossomais CYP450, particularmente a CYP2E1, que transforma a acrilamida em glicidamida (GA) (Figura 9), que posteriormente é conjugado a glutathiona (EISENBRAND, 2020; LIU *et al.*, 2019). A

via mais comum pela qual a acrilamida pode conduzir a carcinogênese se dá pela formação da glicidamida (epóxido), um metabólito que é extremamente reativo e genotóxico que provoca danos e mutação ao DNA (PELUCCHI *et al.*, 2015). Isso se deve ao fato dele se ligar covalentemente aos centros nucleofílicos, especialmente o nitrogênio na posição 7 da guanina (EISENBRAND, 2020).

**Figura 9: Metabolismo da acrilamida via CYP2E1 e conjugação com a glutatona**



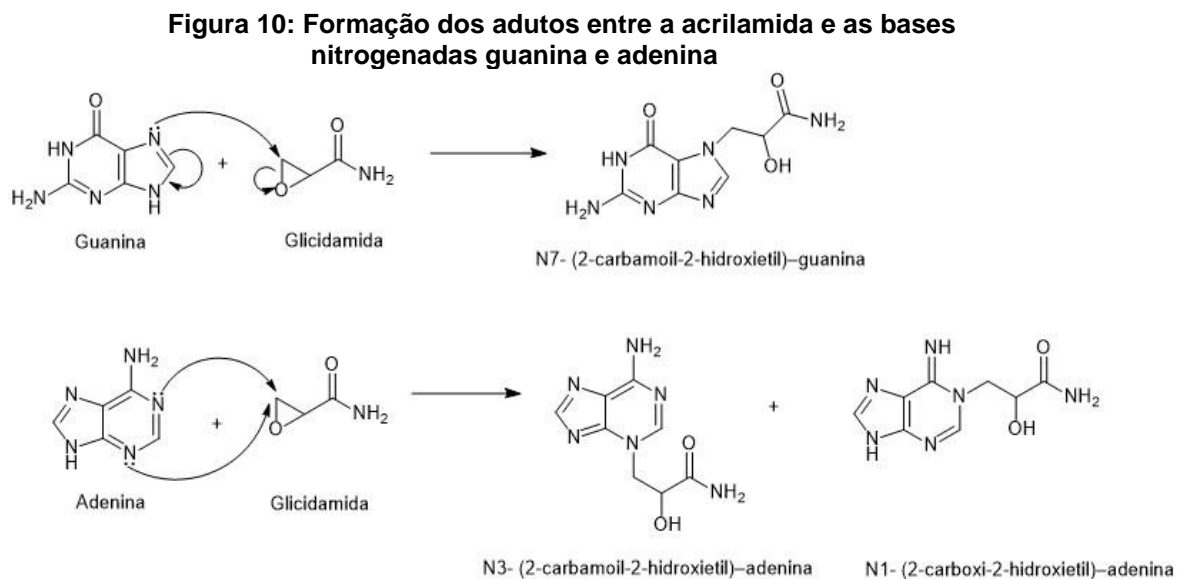
Fonte: Adaptado de Eisenbrand (2020).

Estima-se que pelo menos 6% da acrilamida consumida seja transformada em glicidamida. A conjugação com a glutatona gera os seguintes metabólitos do ácido mercaptúrico: *N*-acetil-*S*-(3-amino-3-oxopropil)-cisteína (AAMA), *N*-acetil-*S*-(1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-cisteína (ISO-GAMA), *N*-acetil-*S*-(2-carbamoil-2-hidroxi-etil)-cisteína (GAMA), os quais são excretados na urina (KOSZUCKA *et al.*, 2020).

A acrilamida forma adutos com o DNA por uma reação parecida com a de adição de Michael, contudo, com baixa reatividade (BESARATINIA; PFEIFER, 2005). A acrilamida pode formar adutos com bases nucleicas como adenina e uracila, entretanto, a estabilidade é menor em comparação ao aduto formado com a guanina. A glicidamida exibe uma afinidade muito maior com as bases nitrogenadas em relação a acrilamida, ainda assim ambas podem gerar adutos com a guanina na posição N-7 (SEMLA *et al.*, 2017). Porém, pode haver a formação de outros 2 adutos minoritários como: N3-(2-carbamoil-2-hidroxi-etil)-adenina e N1-(2-carboxi-2'-hidroxi-etil)-adenina, como mostra a Figura 10 (BESARATINIA; PFEIFER, 2007).

A indústria por sua vez, usa métodos para diminuir a formação de acrilamida durante o processamento térmico, como a adição dos antioxidantes sintéticos BHT (hidroxitolueno butilado) e BHA (hidroxianisol butilado) (YANG *et al.*, 2021). Os

autores Ousji e Sleno (2020) alegam que esses antioxidantes são largamente utilizados para capturar radicais livres e causar retardo na oxidação de lipídios. No entanto, muito pouco se sabe sobre a ingestão segura em longo prazo. Neste sentido, Yang e colaboradores (2021) discorrem sobre o uso de aditivos como polifenóis, que são mais aceitáveis e seguros para os consumidores, servindo de exemplo o extrato de maçã e uva.



Fonte: Adaptado de Besaratinia; Pfeifer (2007).

Diversos estudos defendem que os polifenóis podem retardar o processo de oxidação, dificultando a formação de acrilamida (KOSZUCKA *et al.*, 2020; MILDNER-SZKUDLARZ *et al.*, 2019). O estudo de Torres e colaboradores (2019) avaliou o impacto da adição de polifenóis na dieta presentes nas fibras: inulina, polidextrose, goma guar parcialmente hidrolizada, e o chá verde na formação de acrilamida. O estudo revelou que os polifenóis do chá apresentaram valores até 48% menores de acrilamida, quando combinado com as fibras inulina e polidextrose esse valor foi ainda maior, cerca de 64% e 57%, respectivamente.

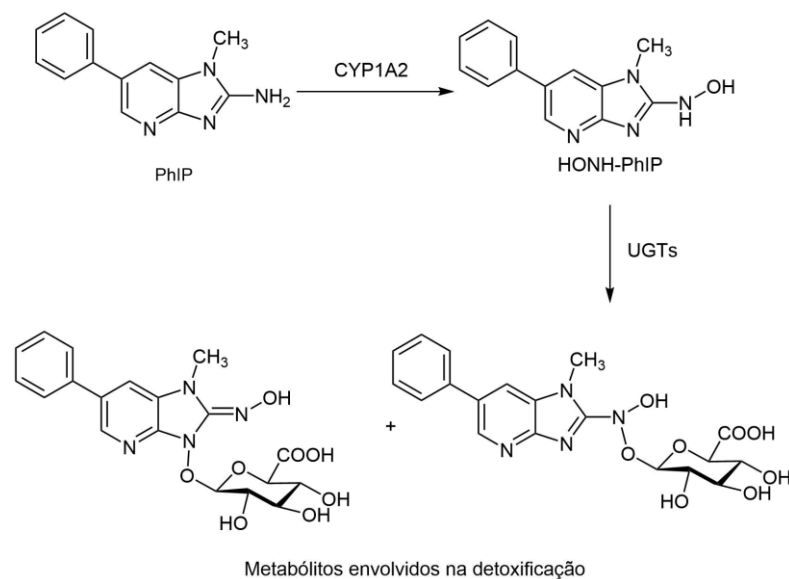
No que diz respeito às amins heterocíclicas, também são produzidas em altas temperaturas. Fritar, grelhar e assar aumenta substancialmente a produção destes compostos prejudiciais à saúde. Temperaturas de aproximadamente 300°C são consideradas como limite crítico para a formação de agentes mutagênicos em alimentos derivados de proteína como carnes e peixes. Acima desta temperatura, ocorre a formação dos 2-amino-piridina-mutagênicos (ou amino-carbolinas). Abaixo

de 300°C são formados compostos caracterizados como: Tipo 2-amino-imidazol mutagênicos, ou aminoimidazoazaarenos (AIAs) (CHENG;CHEN;WANG, 2006).

São mais de 25 aminas heterocíclicas possíveis de serem formadas, as duas principais são: 2-Amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-*b*]piridina (PhIP) que é formada entre 150-250°C e a 2-Amino-3,8-dimetilimidazo [4,5-*f*] quinoxalina (MelQx) (TURESKY *et al.*, 2002). A PhIP é a mais abundante e carcinogênica das aminoimidazoarenos (AIAs), sendo gerada pela reação de Maillard, através de carnes e aves muito bem passadas (TURESKY; LE MARCHAND, 2011). A reação de Maillard é procedida pela interação entre a creatinina, açúcares e aminoácidos para originar os compostos heterocíclicos (LEMOS *et al.*, 2020).

O metabolismo das aminas heterocíclicas ocorre pelas enzimas microssomais CYP450 1A2, que realizam uma N-Oxidação nos grupos amino exocíclicos da PhIP, dando origem ao metabólito genotóxico: 2-hidroxi-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-*b*] piridina (HONH-PhIP) (CAI; YAO;TURESKY, 2016). Esse metabólito se torna tóxico e danoso ao DNA a partir da N-hidroxilação que forma o intermediário íon arilnitrênio (KOSZUCKA; NOWAK, 2019). O HONH-PhIP pode sofrer metabolismo de fase 2 pelas enzimas UDP-Glucuronosiltransferases (UGTs), a qual conjuga o ácido glicurônico a molécula e forma metabólitos substancialmente envolvidos na detoxificação (DELANNÉE *et al.*, 2019) (Figura 11).

**Figura 11: Metabolismo do PhIP e detoxificação.**

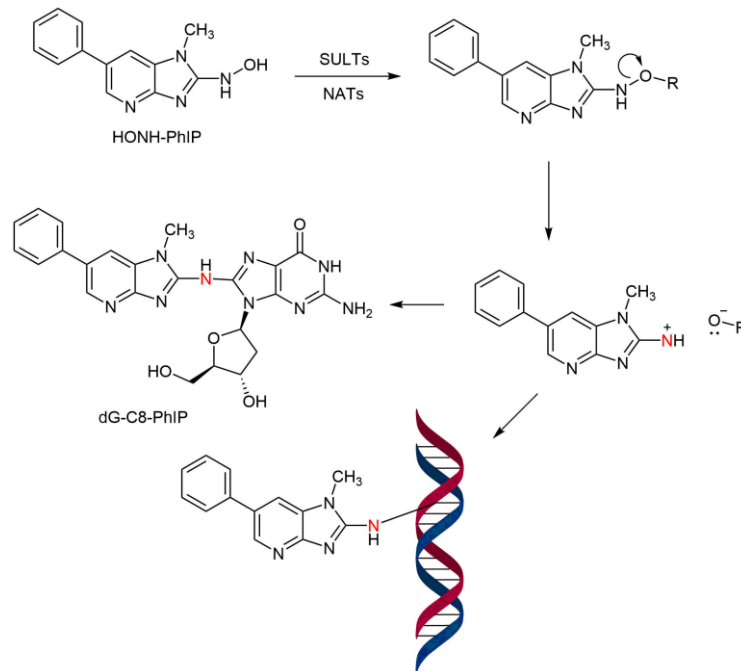


Fonte: Adaptado de Delannée *et al.* (2019).

Porém, HONH-PhIP também podem sofrer metabolismo das enzimas de fase 2: sulfotransferases e *N*-acetiltransferases, gerando esteres extremamente instáveis que por ligações covalentes se ligam ao DNA formando adutos, como mostra a Figura 12 (CAI;YAO;TURESKY, 2016). A formação de adutos entre os metabólitos das aminas heterocíclicas e o DNA se dá pela reação com a 2'-desoxiguanosina (dG) (TURESKY; VOUIROS, 2004).

Grupos eletrofílicos têm alta reatividade, sendo capazes de reagir com átomos de oxigênio ou nitrogênio dentro de macromoléculas que contenham carga negativa estimulando a alterações moleculares. As modificações nas bases nitrogenadas causam diversos prejuízos, tais como: desarranjo do material genético; formação de adutos com DNA (dependendo do tipo de carcinógenos); pode ocasionar desvios nos mecanismos de reparo do DNA, que propicia que essas lesões sejam passadas para as células filhas, podendo ocasionar no acúmulo de lesões ao DNA e corroborar para o desenvolvimento de câncer (BARNES *et al.*, 2018).

**Figura 12: Formação de adutos entre PhIP e a desoxiguanosina**



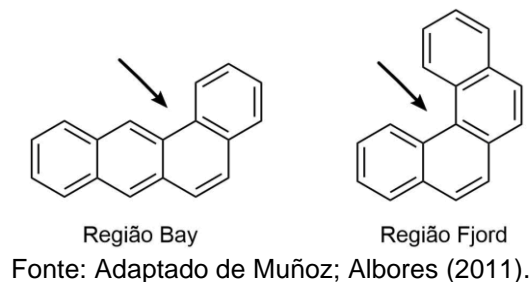
Fonte: Adaptado de Cai;Yao;Turesky (2016); Delannée *et al.* (2019).

Em contraste, os antioxidantes têm sido ligados a inibição da carcinogenicidade das aminas heterocíclicas. A ingestão de frutas e vegetais confere efeitos protetores contra o câncer, possivelmente devido aos fitoquímicos presentes

(flavonóides, vitamina C, vitamina E, carotenóides, glucosinolatos e isotiocianatos) (CARVALHO *et al.*, 2016). Zhao e colaboradores (2017) citam que o café e o extrato de *Theobroma cacao* têm comprovadamente efeito protetor contra a carcinogênese induzida por aminas heterocíclicas, por inibir as CYPs 1A2 e 1A1, além disso, também aumenta a expressão da glutationa-S-transferase (GST) e a atividade das UDP-Glucuronosiltransferases (UGTs).

No que tange os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HAPs), são denominados como um grupo complexo de compostos químicos que podem ser encontrados nos alimentos e no ambiente, os quais exibem dois ou mais anéis de benzeno (constituídos por carbonos e hidrogênios) (LEMOS *et al.*, 2020). Os hidrocarbonetos aromáticos resultam da combustão incompleta de materiais orgânicos no decorrer da pirólise (SINGH; VARSHNEY; AGARWAL, 2016). Existem mais de 100 compostos orgânicos formados pela fusão de dois ou mais benzenos que fazem parte dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (KOSZUCKA; NOWAK, 2019). Esses compostos possuem regiões chamadas de “fjord” ou “bay”, onde os anéis aromáticos condensados dispostos de forma angular sofrem distorção em uma região de grande impacto (Figura 13) (EWA; DANUTA, 2017).

**Figura 13: Regiões fjord e bay dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos**

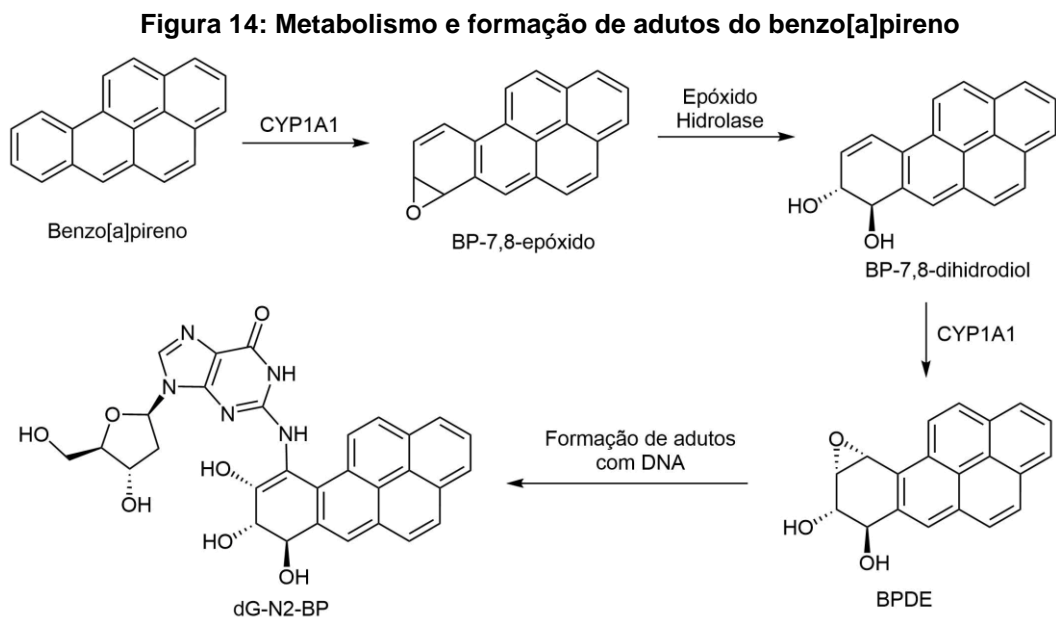


Os doces, óleos, cereais e gorduras são fontes deste composto. Semelhantemente a outros metabólitos tóxicos, os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos são formados durante o processamento de alimentos, isto é, secagem, fritura, assamento, dentre outros (DASARI *et al.*, 2018). Todavia, estima-se que o processo de fervura de alimentos diminua os níveis deste composto, serve de exemplo as batatas e o espinafre, que após serem fervidos podem diminuir a quantidade de HAPs em 88% e 81%, respectivamente (KOSZUCKA; NOWAK, 2019).

Dentre os inúmeros hidrocarbonetos policíclicos aromáticos existentes, o mais discutido é o benzo[a]pireno (B[a]P). O benzo[a]pireno sofre metabolismo de fase 1 pela CYP1A1, a qual o transforma em um epóxido chamado BP-7,8-epóxido. Posteriormente, sofre oxidação pela epóxido hidrolase (EH) que gera o BP-7,8-dihidrodiol, como é possível observar na Figura 14. Por fim, a CYP1A1 catalisa a reação de hidroxilação novamente e produz o BP-7,8-dihidrodiol-9,10-epóxido (BPDE) (MOORTHY;CHU;CARLIN, 2015). O estudo de Reed, Arlt e Phillips (2018) aponta que outra isoenzima da CYP450 (CYP1B1), também pode catalisar a oxidação do B[a]P.

A eliminação do benzo[a]pireno, bem como de outros hidrocarbonetos policíclicos aromáticos ocorre pela contribuição de várias enzimas, tais como: Glutathione-S-transferase (GST), glicuronil transferase, uridina difosfato (UDP) e metiltransferase (BAIRD; HOOVEN; MAHADEVAN, 2005).

A formação de adutos entre os metabólitos do benzo[a]pireno e o DNA ocorre prioritariamente com a guanina na posição N2, mas também pode ocorrer com a adenina na posição N6. O B[a]P possui uma região “bay”, que confere planaridade a esse composto e permite que ele se ligue a guanina (EWA; DANUTA, 2017). Já o estudo de Tobón e Botero (2013) discorre que os metabólitos do benzo[a]pireno podem se ligar ao átomo de oxigênio da citosina e aos hidrogênios do nitrogênio na posição N1 e N2 da guanina. Quando o sistema de reparo do DNA não restaura apropriadamente os adutos, estes podem conduzir a mutações.



Fonte: Adaptado de Barnes *et al.* (2018).



### 2.2.3 Carne vermelha e alimentos processados

Existem alguns fatores relacionados à indução da carcinogênese pela carne vermelha e alimentos processados, dentre eles estão: gordura, ferro heme, nitrosaminas, aminas heterocíclicas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e o ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc) (CASCELLA *et al.*, 2018; PASSANHA *et al.*, 2012). Entretanto, os mecanismos pelos quais as gorduras, aminas heterocíclicas e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos podem atuar conduzindo a carcinogênese já foram descritos nas sessões anteriores. Desta forma, o enfoque será dado a como o ferro heme, os compostos N-nitrosos e o ácido N-glicolilneuramínico facultam um possível aumento da carcinogênese.

A carne vermelha, isto é, carne de boi, porco, cordeiro e cabra são aquelas que têm maior abundância de fibras musculares vermelhas em relação às fibras musculares brancas. Enquanto as carnes processadas são as que foram submetidas a um ou mais dos seguintes processos: defumação, cura, salga ou adição de produtos químicos conservantes, como nitrito de sódio, a fim de aumentar a sua durabilidade, serve de exemplo: salame, presunto e o bacon (ABID; CROSS; SINHA, 2014).

Sais como o nitrito de sódio E250, nitrato de sódio E251, nitrito de potássio E249 e nitrato de potássio E252 são acrescentados em carnes processadas e curadas com o intuito de inibir o crescimento de microorganismos, principalmente o *Clostridium Botulinum*. O nitrito confere a cor avermelhada e o sabor para carnes processadas, já o nitrato em si não é dito tóxico, porém, o íon nitrato pode ser convertido em nitrito por bactérias comensais na boca e no trato gastrointestinal. A toxicidade dos nitritos se deve ao fato dele ser convertido em nitrosaminas, as quais são carcinogênicas (KALAYCIOĞLU; ERIM, 2019).

Os compostos N-nitrosos (CNNs) podem ser produzidos endogenamente após o consumo de carne processada e vermelha. Mas, também existem alimentos processados que são fontes destas substâncias, como: bacon, queijos e peixes defumados. Estes são formados a partir da reação de nitritos e óxidos de nitrogênio com aminas secundárias e N-alquilamidas (FERGUSON, 2010).

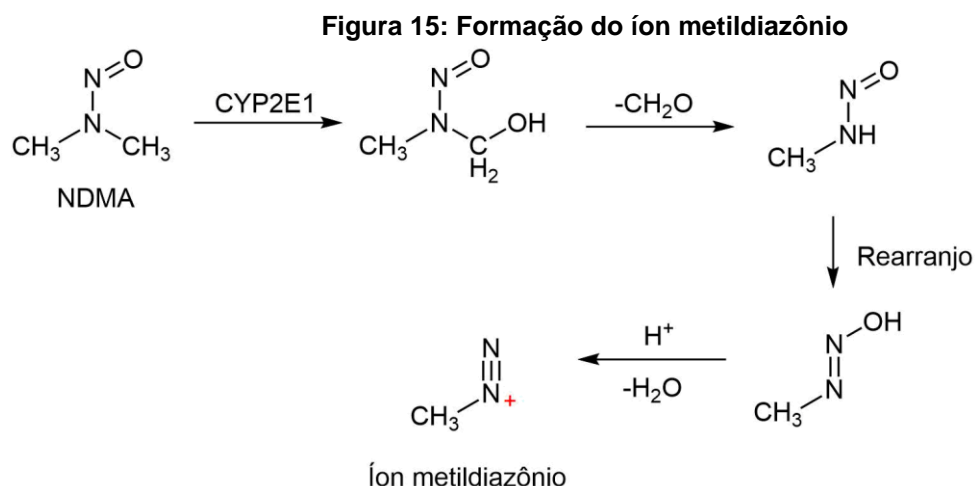
De forma mais elucidativa, Oostindjer e colaboradores (2014) abordam que a reação entre os óxidos de nitrogênio  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$  e  $\text{N}_2\text{O}_4$  com as aminas secundárias, tendo como exemplo a prolina, na região do estômago, origina essas substâncias. Em adição, o autor também aponta que altas temperaturas, incluindo o processo de

fritura, também podem aumentar a produção de CNNs. Estes compostos são procedidos pela N-nitrosação de aminas no cólon, reação ocorrida durante a descarboxilação bacteriana de aminoácidos. A N-nitrosação deriva da reação de nitritos e aminas secundárias ou terciárias (ROHRMANN; LINSEISEN, 2016).

Em relação a sua produção endógena, é mediada pela oxidação do óxido nítrico (NO). O NO é extremamente reativo, quando há excesso deste componente, ele sofre oxidação no sangue pelas proteínas oxi-hemoglobina e oximioglobina, gerando nitritos e nitratos (VAN FAASSEN *et al.*, 2009).

Diante das centenas dos CNNs estudados, o N-nitrosodietilamina (NDEA) e o N-nitrosodimetilamina (NDMA) são os mais prevalentes nos alimentos (ZHENG *et al.*, 2019). De forma semelhante, Song, Wu e Guan (2015) enfatizam que o NMDA é uma das nitrosaminas mais abundantes nos alimentos e um carcinógeno apto a induzir tumores malignos em diversas espécies de animais.

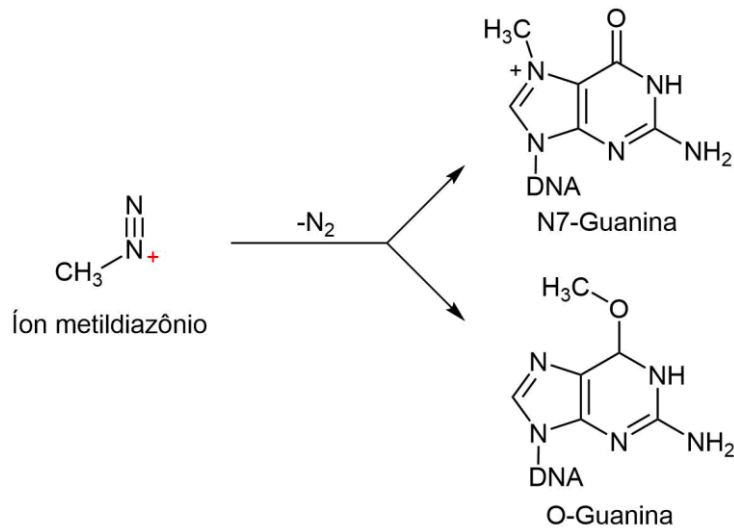
No que concerne o metabolismo, as nitrosaminas passam pelo metabolismo das CYP450 sofrendo  $\alpha$ -hidroxilação, formando uma nitrosamina desalquilada. A nitrosamina é altamente instável e se decompõe em diazônio 3, que atua como agente alquilante no DNA. O prejuízo que isso ocasiona pode levar ao câncer (BEARD; SWAGER, 2021). De forma complementar, Jägerstad e Skog (2005) discutem que a N-nitrosodimetilamina (NDMA) sofre hidroxilação pela CYP2E1 majoritariamente, mas também pode sofrer metabolismo pela CYP2A6. Na sequência, sofre hidrólise gerando um aldeído e uma monoalquilnitrosamina, que sofre um rearranjo e forma um carbocátion, o qual é capaz de reagir com as bases nitrogenadas (Figura 15).



Fonte: Adaptado de Beard; Swager (2021).

A carcinogenicidade da NDMA se deve a formação de um metabólito ativo chamado de íon metildiazônio (MOLOGNONI *et al.*, 2019). Do mesmo modo, Fishbein e colaboradores (2020) comentam que o NDMA se liga ao DNA formando adutos, mutações e danos. Desta forma, adotam um papel crucial no estágio de iniciação da carcinogênese. A formação de adutos ocorre pela sua ligação ao oxigênio da guanina formando o O<sup>6</sup>-metilguanina ou pela sua ligação com o nitrogênio na posição 7, formando o 7-metilguanina, (Figura 16) (JÄGERSTAD; SKOG, 2005).

**Figura 16: Formação de adutos entre o íon metildiazônio e a guanina**



Fonte: Adaptado de Fratucci, Silva e Guedes (2017).

Por outro lado, de acordo com Karwowska e Kononiuk (2020) os nitratos ( $\text{NO}_3^-$ ) estão presentes em diversos alimentos como: vegetais (cerca de 80 -85% de exposição humana de nitratos são devido à ingestão de vegetais), principalmente os vegetais com folhas como: rúcula, alface e espinafre, os quais têm maiores níveis de nitratos comparando a sementes e tubérculos, porém, também podem ser encontrados em frutas frescas. Outra hipótese debatida pelos autores Hord, Tang e Bryan (2009) é que o teor de nitratos em algumas frutas e verduras pode fornecer efeitos benéficos, pois estes são substratos fisiológicos para a conversão em nitritos, óxido nítrico e outros metabólitos capazes de provocar vasodilatação, diminuição da pressão arterial e fornecer apoio a função vascular.

Em contrapartida, os nitritos ( $\text{NO}_2^-$ ) em ambientes ácidos como o estômago ou quando são expostos a condições de estresse oxidativo conseguem ser convertidos

em inúmeras espécies oxidativas de nitrogênio (D'ISCHIA *et al.*, 2011). De forma complementar, Li e colaboradores (2015) retratam que as espécies reativas de nitrogênio com maior reatividade são: o dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>) o peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>).

Substâncias antioxidantes como as vitaminas C e E inibem a reação de nitroação das aminas, e desta forma auxiliam na não formação de compostos N-nitrosos. O ácido ascórbico pode diminuir os efeitos carcinogênicos, hepatotóxicos e teratogênicos advindos da síntese endógena das N-nitrosaminas. Sob estas circunstâncias, algumas indústrias de alimentos acrescentam estas vitaminas para diminuir a formação de CNNs (FRATUCCI; SILVA; GUEDES, 2017).

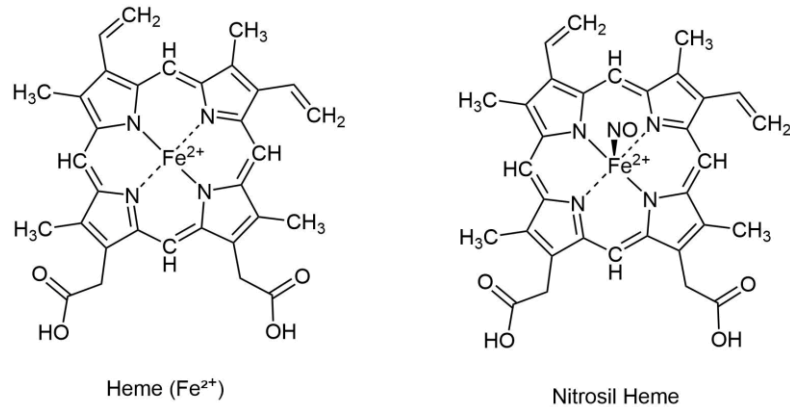
O ferro heme é outro elemento presente tanto em carnes vermelhas quanto em carnes processadas a ser dado enfoque. O ferro é o elemento principal das hemoproteínas e das proteínas ferro-enxofre, as quais desempenham uma infinidade de funções sistêmicas, incluindo o metabolismo celular, transporte de oxigênio e síntese de DNA. Embora o ferro seja fundamental para a sobrevivência celular, seu excesso está ligado à indução de espécies reativas de oxigênio (EROs) (HSU *et al.*, 2020). Turner e Lloyd (2017) fazem menção que o grupo heme modificou as células epiteliais de superfície por meio do estresse oxidativo, de modo que essas células conseguem transmitir sinais para as células da cripta intestinais, favorecendo o aumento da proliferação e diminuição da apoptose.

O grupamento heme é constituído por um átomo de ferro presente no centro da porfirina (um volumoso anel heterocíclico orgânico), sendo encontrado na carne vermelha em quantidade por volta de dez vezes maior que em carnes brancas. São exemplos de hemoproteínas: hemoglobina e mioglobina, estas estão sabiamente ligadas ao fornecimento de oxigênio. O grupamento heme também está presente em citocromos, que são enzimas responsáveis por catalisar reações onde há transferência de elétrons. O ferro heme se encontra em carnes processadas de forma nitrosilada, devido à adição de sais com nitratos e nitritos durante a cura, como pode ser observado na Figura 17 (BASTIDE; PIERRE; CORPET, 2011).

Segundo Vernia e colaboradores (2021) além do ferro heme induzir a formação de espécies reativas de oxigênio, também atua aumentando a peroxidação lipídica, afetando a produção bacteriana de aldeídos, os quais são genotóxicos. O mecanismo pelo qual o grupo heme está envolvido com a oxidação lipídica ocorre pela reação de hidroperóxidos lipídicos (LOOH) com os ligantes de ferro (heme),

resultando em LOOFe. Entretanto, podem se dissociar em radical lipídico alcóxi (LO•) e heme oxirradical (•OFe), esses radicais podem dar início a reações oxidativas em cadeia (TAPPEL, 2007).

**Figura 17: Grupo heme da carne vermelha e processada**



Fonte: Adaptado de Bastide *et al.*(2011).

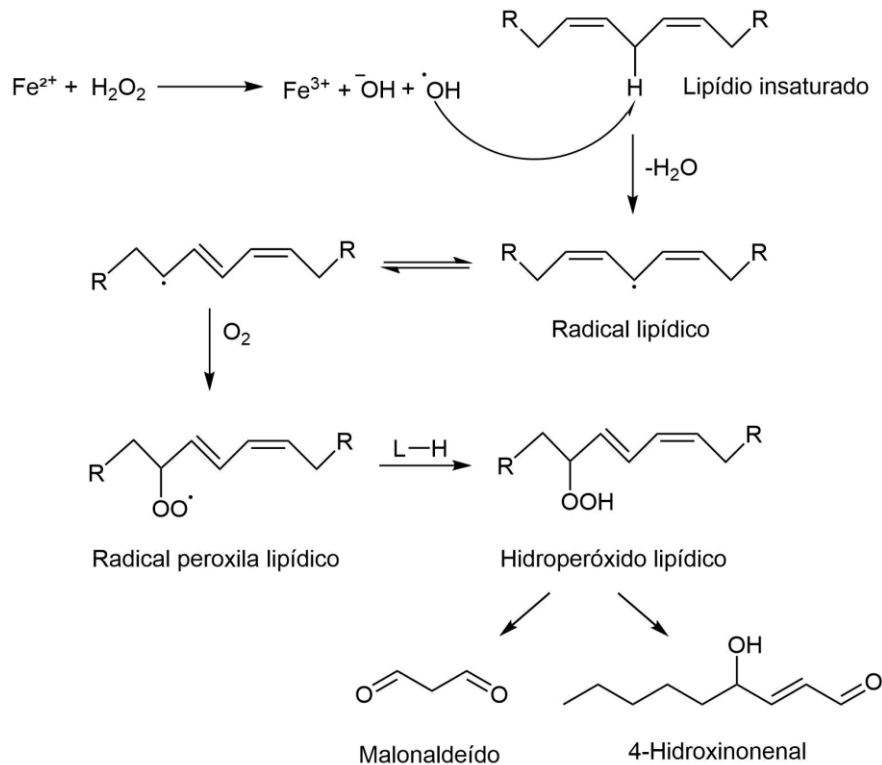
De forma mais elucidativa, o mecanismo pelo qual o ferro heme catalisa a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) ocorre via reação de Fenton, onde o ferro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) reage com o peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), sendo oxidado a ferro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) enquanto que o  $\text{H}_2\text{O}_2$  sofre redução a ânion hidroxila ( $\text{OH}^-$ ) e radical hidroxila ( $\text{OH}^\bullet$ ), como ilustra a Figura 18. Essas espécies reativas de oxigênio podem reagir com ácidos graxos poliinsaturados, como o ácido linoleico e iniciar a peroxidação lipídica. O radical hidroxila extrai o hidrogênio e gera um radical no lipídeo, prosseguindo a peroxidação, o oxigênio molecular ( $\text{O}_2$ ) ataca o carbono com o radical originando o radical peroxila lipídico ( $\text{LOO}^\bullet$ ). O  $\text{LOO}^\bullet$  pode capturar um hidrogênio do lipídeo, formando o lipídeo hidroperóxido ( $\text{LOOH}$ ). Os produtos finais da peroxidação lipídica mais predominantes são: malonaldeído (MDA) e o 4-hidroxinonenal (4-HNE) (SEIWERT; HEYLMANN; HASSELWANDER *et al.*, 2020). No entanto, o malonaldeído já foi abordado anteriormente, assim sendo, o foco será dado ao 4-hidroxinonenal.

Bastide e colaboradores (2015) pontuam que no final da peroxidação lipídica são formados os aldeídos: 4-hidroxinonenal (4-HNE) e 4-hidroxihexenal (4-HHE) através da oxidação dos ácidos graxos poliinsaturados n-6 e n-3, respectivamente. Em seu estudo, ele justifica a toxicidade destas substâncias pelo fato de serem

compostos hidroxialquenais  $\alpha,\beta$ -insaturados, que apresentam intensa reatividade com proteínas e ácidos nucleicos. Dentre os produtos de peroxidação lipídica, o melhor pesquisado e bioativo é o 4-HNE, que pode interferir em variados processos de sinalização, sobretudo, pela produção de ligações covalentes com grupos nucleofílicos como: lipídios de membrana, ácidos nucleicos e proteínas, gerando adutos (ZHONG; YIN, 2015).

Por ser um eletrófilo extremamente reativo pode formar adutos com os resíduos das proteínas histidina, cisteína e lisina (METHA; PATEL, 2019). Este composto é metabolizado e excretado em um metabólito menos tóxico, o ácido 1,4-dihidroxinonano-mercaptúrico (DHN-MA) (KELLER *et al.*, 2020).

**Figura 18: Mecanismo pelo qual o ferro gera metabólitos tóxicos**

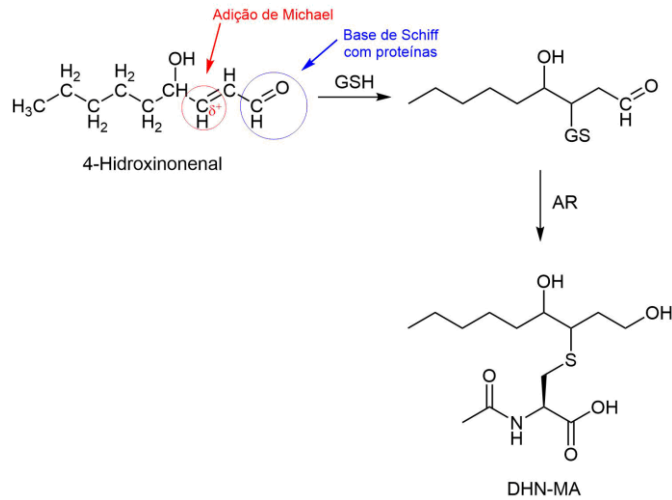


Fonte: Adaptado de Seiwert : Heylmann; Hasselwander *et al.* (2020).

Em virtude de existir uma dupla ligação carbono-carbono (com carga parcial positiva presente no C3) possibilita que o 4-HNE reaja com a glutatona por via adição de Michael, esta reação leva o nome de reação primária (Figura 19). A hidroxila também eleva a carga parcial positiva do C3 por meio do efeito indutivo. A reação primária provoca uma livre rotação na ligação entre os carbonos C2 e C3, o que favorece a ocorrência de uma reação secundária mediada pelos grupos

carbonila e hidroxila. A formação de adutos com proteínas se dá pela reação de aminas primárias com o grupo carbonila do 4-HNE, gerando bases de Schiff (SHOEB *et al.*, 2015).

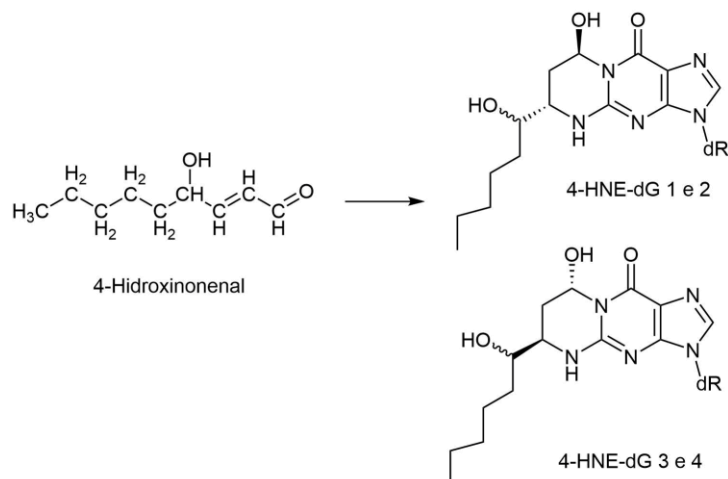
**Figura 19: Metabolismo do 4-HNE**



Fonte: Adaptado de Shoeb *et al.* (2015).

O 4-HNE também pode formar adutos com a desoxiguanosina (dG) originando quatro diastereoisômeros de 6-(1-hidroxi-hexanil)-8-hidroxi 1,N<sup>2</sup>-propano-2'-desoxiguanina (4-HNE-dG), como mostra a Figura 20 (Hu *et al.*, 2002). O mecanismo pelo qual ele gera adutos com o DNA é por via adição de Michael, onde o grupo amino da desoxiguanosina ataca a dupla (C2 e C3) do 4-HNE, posteriormente há fechamento do anel pelo ataque do grupo imino da desoxiguanosina ao carbono da carbonila do 4-HNE (CSALA *et al.*, 2015).

**Figura 20: Formação de adutos entre 4-HNE e desoxiguanosina**



Fonte: Adaptado de Hu *et al.* (2002).

Sob outra perspectiva, Seiwert e colaboradores (2020) discorrem a respeito de uma enzima, chamada Heme Oxigenase 1 (OH-1), a qual exibe papel fundamental no metabolismo do ferro heme, mas não do ferro livre. Esta enzima atua degradando ferro heme em biliverdina e monóxido de carbono (CO). A biliverdina por sua vez, sofre metabolismo pela biliverdina redutase gerando a bilirrubina, a qual apresenta atividade antioxidante. Em consonância, Nitti e colaboradores (2017) argumentam que o ferro livre contribui para a síntese de ferritina, bem como ativa a Fe-ATPase, possibilitando o ferro a sair das células e, conseqüentemente, diminui os níveis de  $Fe^{2+}$  intracelulares, minimizando a formação de espécies reativas de oxigênio via reação de Fenton. Adicionalmente, Waza e colaboradores (2018) citam que o monóxido de carbono (CO) é um potencial agente antiinflamatório, pois dificulta consideravelmente a formação de óxido nítrico (NO), a síntese de Fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 6 (IL-6) nos macrófagos.

Contudo, essa enzima tem sido relacionada à indução da ferroptose, por meio do acúmulo de ferro. A ferroptose é um tipo de morte celular muito diferente do convencional, que é impulsionada pelo acúmulo de ferro, peroxidação lipídica e esgotamento de glutathione (CHIANG; CHEN; CHANG, 2019). Existe também a suposição que essa enzima poderia se deslocar para o núcleo e controlar a transcrição de genes, contribuindo principalmente para o crescimento de tumores cancerígenos (NITTI *et al.*, 2017).

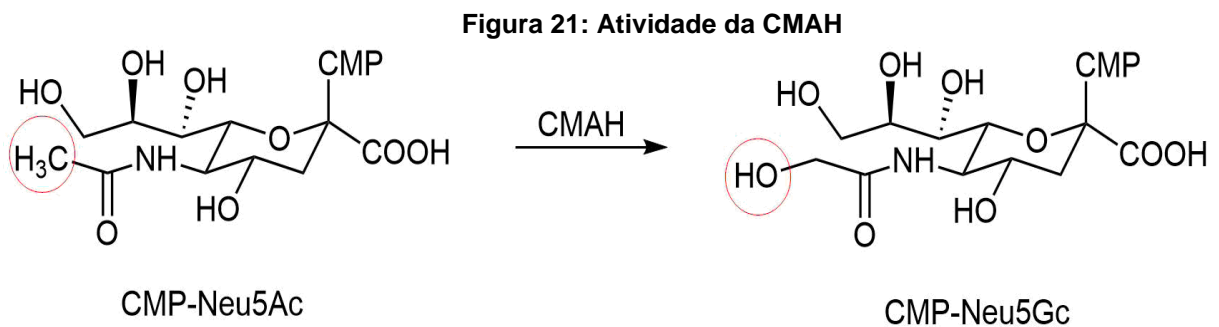
Concisamente, existem hipóteses de que essa enzima possa atuar agravando a progressão do câncer, da mesma forma, estudos discorrem que seu papel no metabolismo do ferro heme é notoriamente importante (CHAU, 2015).

O ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc) é um componente rico na carne vermelha (ZARAMELA *et al.*, 2019), porém ausente em aves e peixes (PEROTA; GALLI, 2019) que vêm sendo apontado nos últimos anos como um possível fator pelo qual a carne vermelha está ligada ao aumento da incidência de câncer. O estudo de Samraj e colaboradores (2015) demonstra que o Neu5Gc está presente de forma predominante em carnes vermelhas, no entanto, os ovos e as aves são isentos. A autora comenta que as quantidades desta glicana em frutos do mar são ínfimas (estando de fora o caviar).

O Neu5Gc faz parte da família dos ácidos siálicos, os quais são identificados em cerca de 50 na natureza, todavia, apenas 15 são reconhecidos em humanos (KOONER; YU; CHEN, 2019). A espécie humana não é capaz de sintetizar o



Neu5Gc por não possuir o gene que codifica a enzima Citidina monofosfato-ácido-*N*-acetilneuramínico hidroxilase (CMAH), essa enzima era responsável por converter o ácido *N*-Acetilneuramínico (Neu5Ac) no Neu5Gc, como mostra a Figura 21 (ALTMAN; GAGNEUX; 2019). Outro estudo de Samraj e colaboradores (2014) aponta que essa enzima se tornou inativa por uma deleção do éxon 6, tornando a espécie humana homozigota neste alelo.



Fonte: Adaptado de Altman; Gagneux (2019).

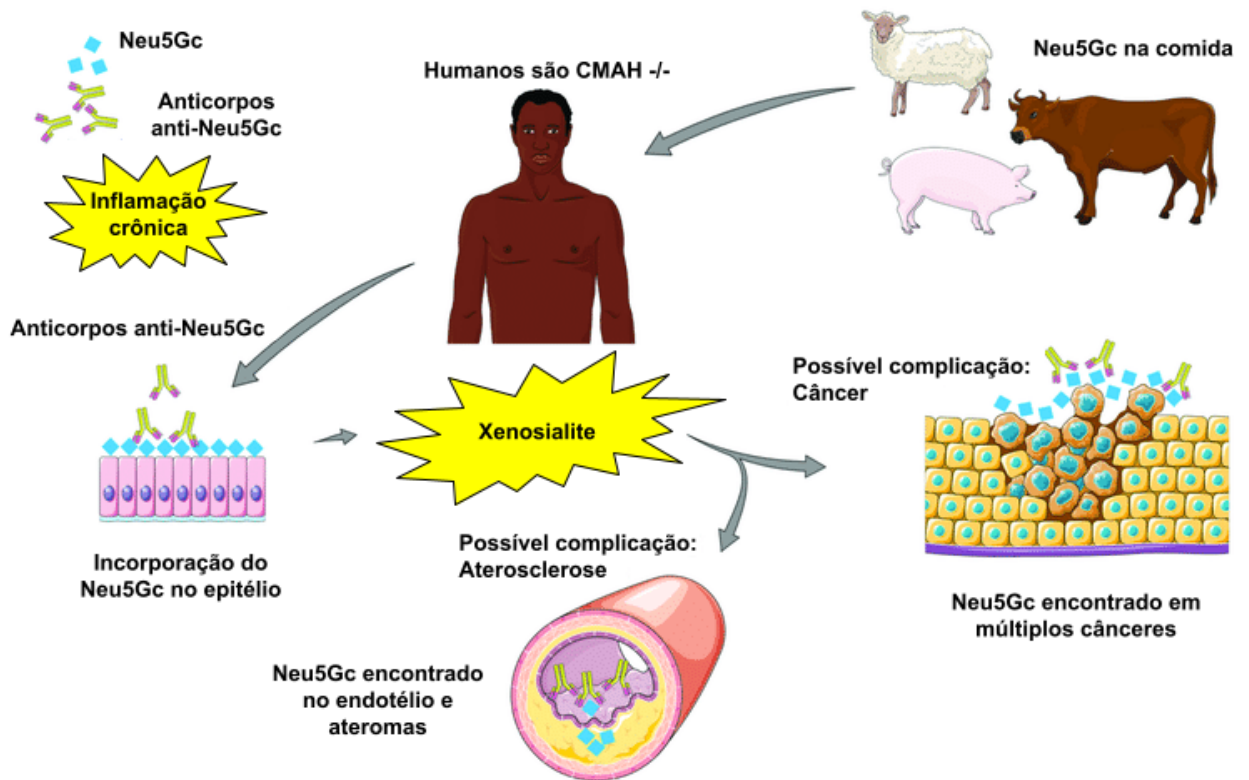
O autor Kawanishi e colaboradores (2019) cita que o desaparecimento do ácido *N*-gliculilneuramínico pode ser devido ao excesso de Neu5Ac no glicocálice das células humanas. O Neu5Gc é ácido siálico não humano, proveniente da alimentação (exógeno), que é capaz de ser incorporado nas glicoproteínas e glicopeptídeos na superfície celular do glicocálice da mesma forma que o Neu5Ac, onde pode desempenhar a função de xeno-autoantígenos possibilitando a formação de xeno-autoanticorpos, facultando a inflamação crônica denominada xenosialite, (Figura 22). De forma semelhante, Samraj e colaboradores (2018) debatem que a incorporação da Neu5Gc exógena na superfície da célula ocorre como se tivesse sido sintetizado endogenamente.

O mecanismo pelo qual o Neu5Gc desencadeia a formação de anticorpos não é totalmente elucidado. No entanto, Dhar, Sasmal e Varki (2019) esclarecem que um dos mecanismos discutidos para a xeno-autoimunização é mediado pela bactéria não-tipável *Haemophilus influenzae* (NTHi), a qual consegue incorporar esse ácido em seus lipopolissacarídeos. Os autores alegam que, a interação antígeno (Neu5Gc) e anticorpo (anti-glicana Neu5Gc) podem estar ligados com a promoção da xenosialite, podendo conduzir a progressão do câncer.

Em adição Kooner, Yu e Chen (2019) mencionam que durante o período da infância (aproximadamente no sexto mês de nascimento), os humanos geram os

anticorpos monoclonais: IgA, IgM e IgG contra inúmeras glicanas, incluindo o Neu5Gc.

Figura 22: Mecanismo Neu5Gc



Fonte: Adaptado de Dhar; Sasmal; Varki (2019).

#### 2.2.4 Microbiota e o câncer de intestino

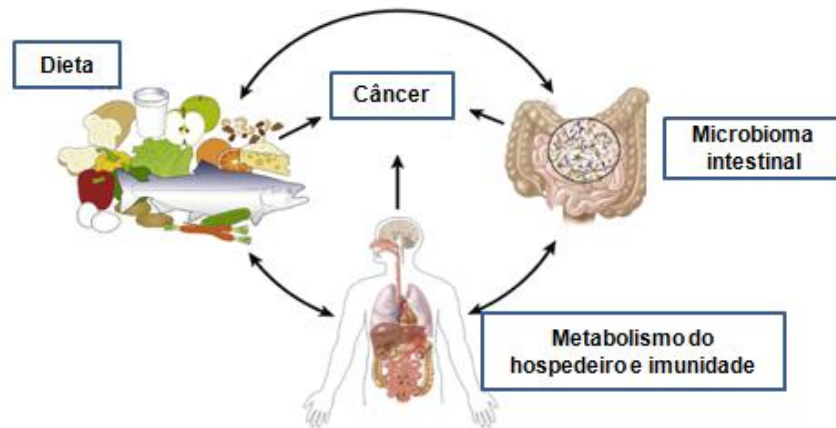
A microbiota intestinal pode ser definida como uma série de microorganismos encontrados no trato gastrointestinal (TGI), os quais podem instruir relações de simbiose ou patogenicidade com o hospedeiro. As colônias bacterianas podem ser influenciadas por: características genéticas, amamentação, sistema imunológico, uso de antibióticos dentre outros. Assim sendo, dependendo do tipo da bactéria, poderá produzir ou não efeitos benéficos (SOUSA *et al.*, 2020).

Muito se tem discutido nos últimos anos como a microbiota intestinal pode influenciar no desenvolvimento de câncer colorretal (Figura 23). Existem bactérias que são sabiamente benéficas como as *Bifidobacterias* e *Lactobacillus*, que atuam impedindo mudanças em seu ambiente colônico, bem como embarreirando eventos inflamatórios (SOUSA *et al.*, 2020).

Estudos como o de Wu e colaboradores (2013) demonstraram que algumas bactérias específicas encontradas no intestino estão diretamente associadas com a

patogênese do câncer de intestino, como a espécie de *Fusobacterium*, um pequeno grupo de bactérias Gram-negativas frequentemente encontradas no trato digestivo e a espécie *Bacteroides*. O autor também comenta a respeito da disbiose da microbiota intestinal, que pode afetar de forma negativa a saúde do hospedeiro.

**Figura 23: Alimentação e microbiota intestinal vinculados ao câncer**



Fonte: Adaptado de Song; Chan (2019).

À vista disso, Zhang e colaboradores (2019) mencionam que a espécie de *Fusobacterium* é significativamente enriquecida na microbiota intestinal em pacientes com câncer colorretal, comparando com pacientes que não tem a doença. Adicionalmente, as espécies de *Clostridium*, com enfoque em *Clostridium coccoides* e *Clostridium leptum* são específicas na microbiota fecal de indivíduos com câncer colorretal. Entretanto, o mecanismo pelo qual a microbiota e seus metabólitos afetam o câncer colorretal não são totalmente esclarecidos.

Alimentos como a carne vermelha são substratos para o metabolismo da microbiota intestinal, contribuindo para a carcinogênese colorretal. A alta concentração de gordura saturada nas carnes processadas e na carne vermelha está ligada com uma secreção aumentada de ácidos biliares pelo fígado, a fim de emulsificar a gordura para ser absorvida pelo intestino delgado. Embora um número maior de ácidos biliares seja reabsorvido no intestino delgado, os que conseguem chegar ao cólon são metabolizados em ácidos biliares secundários por bactérias anaeróbias como: *Clostridium XIVa*, XI e *Eubacterium* (SONG; CHAN, 2019).

Os ácidos biliares são esteróis sintetizados a partir do colesterol nos hepatócitos e seu armazenamento ocorre na vesícula biliar. Estes atuam como detergentes tendo por função solubilizar lipídios provenientes da alimentação e

vitaminas solúveis em gordura, favorecendo sua absorção no intestino delgado. Os ácidos biliares podem dar origem a ácidos biliares secundários e terciários como produto de seu metabolismo por bactérias. Especialmente através da  $\alpha$ 7-desidroxilação, as bactérias do gênero *Clostridium* convertem os ácidos biliares primários (ácido cólico e ácido quenodeoxicólico) em ácidos biliares secundários (ácido desoxicólico e ácido litocólico) (KEREN *et al.*, 2015).

Os ácidos biliares secundários são potencialmente mutagênicos, pois podem levar a danos no DNA e resistência a apoptose por liberar espécies reativas de oxigênio e/ou nitrogênio, gerando estresse oxidativo ou nitrosativo (SONG; CHAN, 2019). De forma complementar, Zeng e colaboradores (2019) relatam que altas concentrações de ácidos biliares secundários desencadeiam inúmeros efeitos prejudiciais a mucosa do cólon, tais como: inflamação e estresse oxidativo. A natureza destes metabólitos é citotóxica e pró - inflamatória, e desta forma contribui para a inflamação e desenvolvimento de câncer.

Os ácidos biliares atuam em múltiplas vias de sinalização como receptores endógenos, incluindo o receptor farsenóide X (FXR), receptor de ácido biliar acoplado a proteína G (TGR5), receptor de pregnano X (PXR), receptor de vitamina D3 (VDR) e receptor constitutivo de androstano (CAR). O receptor farsenóide X (FXR) é o maior regulador do metabolismo de ácidos biliares, causando inibição de sua biossíntese e desta forma, limita o acúmulo desses ácidos nos hepatócitos (CHOI; SNIDER, 2019).

Estudos como o de Maran e colaboradores (2009) retratam que camundongos com deficiência no receptor farsenóide (FXR) revelaram aumento da proliferação de células epiteliais intestinais e aumento do desenvolvimento de adenocarcinoma no cólon. Essa hipótese também é suportada pelo estudo de Ocvirk e O’Kefee (2020) que cita que a expressão de FXR é reduzida em tumores colorretais e lesões pré-cancerosas em humanos, e que a deficiência desse receptor promoveu proliferação de células epiteliais. Similarmente, o estudo de Dermadi e colaboradores (2017) frisa que camundongos do tipo selvagem alimentados após 21 meses com uma dieta rica em gordura desenvolveram de forma significativa mais tumores de cólon comparando com os do grupo controle. Além disso, também houve maior proliferação em criptas colônicas, atividade alterada do receptor nuclear farsenóide (FXR) e prejuízo no transporte de ácidos biliares.

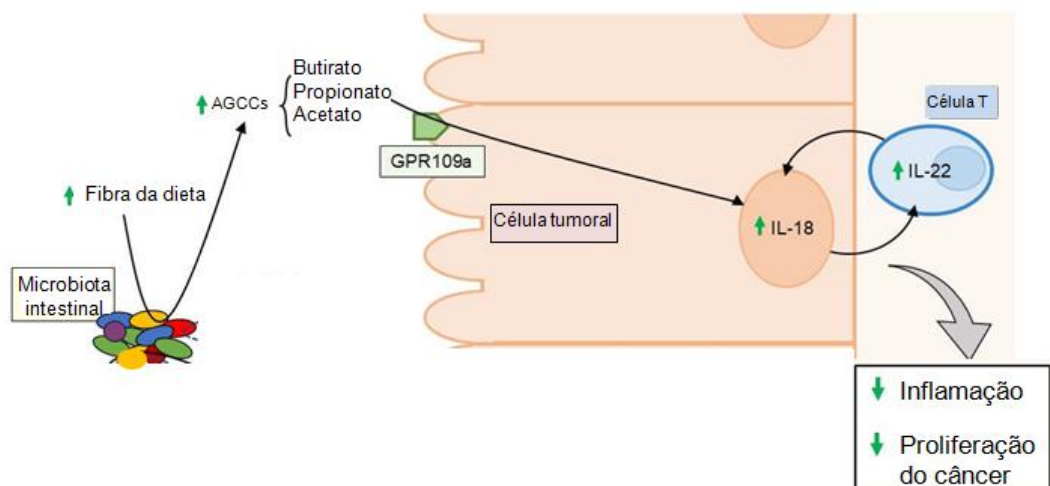
Em contrapartida, uma gama de estudos afirma que a adição de fibras na dieta pode contribuir para um efeito protetor (NAVARRO *et al.*, 2016; OLMEDO; RUBIO, 2020; PAN; YU; WANG, 2018). As fibras exibem atividade prebiótica, sendo fermentadas pelas bactérias que podem liberar no cólon antioxidantes específicos. Os prebióticos foram primeiramente caracterizados, como:

Um ingrediente alimentar não digerível que afeta benéficamente o hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento e / ou atividade de uma ou um número limitado de bactérias no cólon e, assim, melhora a saúde do hospedeiro (SCHARLAU *et al.*, 2009, p.40).

Os mecanismos pelos quais as fibras podem reduzir a incidência de câncer colorretal envolvem: aumento do bolo fecal e diminuição do tempo de trânsito intestinal, que leva a uma diminuição da exposição a agentes potencialmente carcinogênicos; redução dos ácidos biliares secundários e a posterior geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e fermentação das fibras em ácidos graxos de cadeia curta, especialmente o butirato, pela microbiota intestinal (NAVARRO *et al.*, 2016).

O butirato, propionato e o acetato são ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que são gerados a partir da fermentação das fibras (Figura 24). O butirato interrompe o crescimento, diferenciação e apoptose em células tumorais (TOPPING, CLIFTON, 2001). Deste modo, reduz o número de células em lesões cancerosas e assim, inibe ou pelo menos diminui a produção de tumores malignos (SCHARLAU *et al.*, 2009). O ácido butírico também serve como fonte de energia para as colônias epiteliais (ZHANG *et al.*, 2019).

**Figura 24: Mecanismo dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)**



Fonte: Adaptado de Sánchez-Alcoholado *et al.* (2020).

Estudos recentes estimam que o butirato e outros ácidos graxos de cadeia curta atuam na homeostase através da modulação de células T regulatórias (Tregs) e aumentando a atividade antiinflamatória em macrófagos e células dendríticas pela via de ativação GPR109a. Apesar disso, a função das células T no câncer colorretal ainda é controversa (SONG; CHAN, 2019). Sánchez-Alcoholado e colaboradores (2020) apontam que através da ativação do receptor GPR109a, o butirato é capaz de induzir a produção de IL-18 que, por sua vez, regula a produção de IL-22, e desta forma, estimula a reparação do tecido da mucosa.

### 3 CONCLUSÃO

Uma alimentação equilibrada e saudável permite um pleno funcionamento dos sistemas gastrointestinal e imunológico, bem como diminui o risco de desenvolver diversas patologias. Em contrapartida, uma alimentação inadequada pode contribuir para o desenvolvimento de inúmeras doenças, dentre elas o câncer de intestino. Há diversos mecanismos descritos que podem aumentar o risco de desenvolver o câncer, este trabalho deu ênfase à formação de adutos com bases nitrogenadas e proteínas, formação de espécies radicalares e sua atuação na peroxidação lipídica, bem como os principais produtos finais formados, os quais são altamente reativos e que também podem reagir com bionucleófilos.

Em adição, foram abordados os principais metabólitos tóxicos formados durante a submersão dos alimentos a altas temperaturas e ao processo de fritura, bem como os metabólitos formados pela adição de sais ou durante o processo de defumação das carnes processadas. Além disso, foi pontuado que uma glicana substancialmente presente em carnes vermelhas e processadas poderia aumentar o risco de desenvolvimento deste câncer. Por fim, também foi comentado qual a possível influência da microbiota no desenvolvimento deste câncer. De forma complementar, estes compostos não devem ser enxergados isoladamente. Em um único alimento, vários deles podem estar presentes atuando por mecanismos similares ou divergentes colaborando para o dano fisiológico.

Em suma, não existe um vilão. Desta forma, o que deve ser entendido e debatido sobre esse trabalho é que quanto maior a exposição a esses alimentos e as substâncias que neles estão contidas, maior o risco de desenvolver o câncer colorretal. Logo, a periodicidade que esses alimentos são consumidos deve ser reduzida. É importante esclarecer que o corpo humano possui mecanismos para neutralizar e eliminar essas substâncias, porém, estes mecanismos se sobrecarregados com o consumo excessivo podem não dar conta da demanda, pois são passíveis de esgotamento. Assim sendo, esses componentes estarão livres para exercerem sua toxicidade gerando prejuízos para a saúde humana.

Fora que, é imprescindível pontuar novamente que a alimentação é uma das vias que podem aumentar o risco de desenvolver este câncer, mas não é a única. Majoritariamente a genética é o principal fator que contribui diretamente para o desenvolvimento do câncer colorretal, somados a isso, existem outros hábitos como

o alcoolismo, tabagismo, sedentarismo e a obesidade. Se a alimentação imprópria for acrescida desses outros fatores a tendência é que o risco só aumente.

Por fim, é praticamente impossível extinguir alguns destes compostos da alimentação. A acrilamida, por exemplo, está presente no café, que é consumido de forma regular pela maioria da população, e pode também estar presente no vinho, ambos são alimentos considerados benéficos para a saúde. Em consonância, os ácidos graxos poliinsaturados essenciais como o ácido linoleico são extremamente importantes para a manutenção de diversas vias, servindo de exemplo: são constituintes da barreira fosfolipídica das células, pele e da bainha de mielina do axônio, além de ser precursor do ácido araquidônico. Acrescido a isso, este ácido graxo está presente em diversos alimentos considerados saudáveis como o feijão e arroz, que fazem parte da alimentação diária da maioria da população brasileira.

Em síntese, o trabalho apresentou os mecanismos descritos na literatura pelos quais os principais compostos considerados tóxicos presentes nestes alimentos podem atuar desencadeando o câncer, espera-se que a partir deste conhecimento seja possível contribuir para a redução da incidência de câncer colorretal.



## REFERÊNCIAS

- ABID, Z.; CROSS, A. J.; SINHA, R. Meat, dairy, and cancer. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.100, n. 1, p. 386S-93S, 2014.
- ABRAHAM, K. *et al.* Toxicology and risk assessment of acrolein in food. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 55, p. 1277-1290, 2011.
- ALEXANDER, D. D.; CUSHING, C. A. Red meat and colorectal cancer: a critical summary of prospective epidemiologic studies. **Obesity Revision**, v. 12, n.5, p. 472–93, 2011.
- ALTMAN, M. O.; GAGNEUX, P. Absence of Neu5Gc and Presence of Anti-Neu5Gc Antibodies in Humans-An Evolutionary Perspective. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 789, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6524697/>. Acesso em: 04 mai. 2021.
- AYALA, A.; MUÑOZ, M. F.; ARGÜELLES, S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.2014, n.360438, p. 1-31, 2014.
- BAIRD, W. M.; HOOVEN, L. A.; MAHADEVAN, B. Carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and mechanism of action. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 45, n.2-3, p. 106-14, 2005.
- BARNES, J. L. *et al.* Carcinogens and DNA damage. **Biochemical Society Transactions**, v. 46, n. 5, p. 1213–1224, 2018.
- BASKAR, G.; AISWARYA, R. Overview on mitigation of acrylamide in starchy fried and baked foods. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 98, n. 12, p. 4385-4394, 2018.
- BASTIDE, N. M. *et al.* A central role for heme iron in colon carcinogenesis associated with red meat intake. **Cancer Research**, v. 75, n. 5, p. 870-9, 2015.
- BASTIDE, N. M.; PIERRE, F. H.; CORPET, D. E. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. **Cancer Prevention Research (Phila)**, v. 4, n. 2, p. 177-84, 2011.
- BAUER, R.; COWAN, D. A.; CROUCH, A. Acrolein in wine: importance of 3-hydroxypropionaldehyde and derivatives in production and detection. **Journal of Agricultural and food Chemistry**, v. 58, n. 6, p.3243-50, 2010.
- BEARD, J. C.; SWAGER, T. M. An Organic Chemist's Guide to *N*-Nitrosamines: Their Structure, Reactivity, and Role as Contaminants. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 3, p. 2037-2057, 2021.

BESARATINIA, A.; PFEIFER, G. P. A review of mechanisms of acrylamide carcinogenicity. **Carcinogenesis**, v. 28, n. 3, p. 519–528, 2007.

BESARATINIA, A.; PFEIFER, G. P. DNA adduction and mutagenic properties of acrylamide. **Mutation Research**, v. 580, n. 1-2, p. 31–40, 2005.

BUI, L. C. *et al.* Acrolein, an  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehyde, irreversibly inhibits the acetylation of aromatic amine xenobiotics by human arylamine N-acetyltransferase 1. **Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals**, v. 41, n.7, p.1300-5, 2013.

CAI, T.;YAO, L.;TURESKY, R. J. Bioactivation of heterocyclic aromatic amines by UDP glucuronosyltransferases. **Chemical Research in Toxicology**, v. 29, n. 5, p. 879-91, 2016.

CARVALHO, A. M. de *et al.* Joint association of fruit, vegetable, and heterocyclic amine intake with DNA damage levels in a general population. **Nutrition**, v. 32, n. 2, p. 260-4, 2016.

CASCELLA, M. *et al.* Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. **Infectious Agents and Cancer**, v. 13, n.3, p. 1-8, 2018.

CHANG, C. *et al.* Deep-fried flavor: characteristics, formation mechanisms, and influencing factors. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 9, p.1496-1514, 2020.

CHAU, L. Y. Heme oxygenase-1: emerging target of cancer therapy. **Journal of Biomedical Science**, v. 22, n. 22, 2015. Disponível em: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-015-0128-0#citeas>. Acesso em: 28 abr. 2021.

CHENG, K. W.; CHEN, F.; WANG, M. Heterocyclic amines: chemistry and health. **Molecular Nutrition and Food Research**, v.50, n. 12, p.1150-70, 2006.

CHIANG, S. K.; CHEN, S. E.; CHANG, L. C. A Dual Role of Heme Oxygenase-1 in Cancer Cells. **International Journal of Molecular Science**, v. 20, n.1, p. 39- 57, 2019.

CHOI, S.; SNIDER, A. J. Diet, lipids and colon cancer. **International Review of Cell and Molecular Biology**, v. 347, p. 105-114, 2019.

COCKBAIN, A. J.; TOOGOOD, G. J.; HULL, M. A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. **Gut**, v. 61, n. 1, p.135-149, 2012.

CSALA, M. *et al.* On the role of 4-hydroxynonenal in health and disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1852, n. 5, p. 826-838, 2015.

DASARI, S. *et al.* Role of glutathione S-transferases in detoxification of a polycyclic aromatic hydrocarbon, methylcholanthrene. **Chemico-Biological Interactions**, v. 294, p. 81-90, 2018.

DELANNÉE, V. *et al.* In silico prediction of Heterocyclic Aromatic Amines metabolism susceptible to form DNA adducts in humans. **Toxicology Letters**, v. 300, p. 18-30, 2019.

DEN HARTIGH, L. J. Conjugated Linoleic Acid Effects on Cancer, Obesity, and Atherosclerosis: A Review of Pre-Clinical and Human Trials with Current Perspectives. **Nutrients**, v.11, n. 2, p. 370-399, 2019.

DENIPOTE, F. G.; TRINDADE, E. B. S. de M.; BURINI, R. C. Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 1, p. 93-98, 2010.

DERMADI, D. *et al.* Western diet deregulates bile acid homeostasis, cell proliferation, and tumorigenesis in colon. **Cancer Research**, v. 77, n.12, p.3352–3363, 2017.

DHAR, C.; SASMAL, A.; VARKI A. From "Serum Sickness" to "Xenosialitis": Past, Present, and Future Significance of the Non-human Sialic Acid Neu5Gc. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 807, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481270/>. Acesso em: 03 mai. 2021.

DI MASO, M. *et al.* Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices. **Annals of Oncology**, v. 24, n. 12, p. 3107–12, 2013.

DING, S.; HU, C.; FANG, J.; LIU, G. The Protective Role of Probiotics against Colorectal Cancer. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 1, n.1, p.1-10, 2020.

D'ISCHIA, M. *et al.* Secondary targets of nitrite-derived reactive nitrogen species: nitrosation/nitration pathways, antioxidant defense mechanisms and toxicological implications. **Chemical Research in Toxicology**, v. 24, n. 12, p. 2071-92, 2011.

EISENBRAND, G. Revisiting the evidence for genotoxicity of acrylamide (AA), key to risk assessment of dietary AA exposure. **Archives of Toxicology**, v. 94, n. 9, p. 2939–2950, 2020.

EWA, B.; DANUTA, M. Š. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. **Journal of Applied Genetics**, v. 58, n. 3, p.321-330, 2017.

FERGUSON, L. R. Meat and cancer. **Meat Science**, v. 84, n. 2, p. 308-13, 2010.

FIGUEIREDO, V. A.; SILVA, C. H. C. E. A influência da alimentação como agente precursor, preventivo e redutor do câncer. **Universitas Ciência da Saúde**, v. 1, n. 2, p. 317-325, 2001.

FISHBEIN, A. *et al.* Carcinogenesis: Failure of resolution of inflammation?. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 218, n. 107670, p. 1-36, 2021.

FRANCHISQUINI, J. d' A. *et al.* Reação de maillard: uma revisão. **Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes**, v. 72, n. 1, p. 48-57, 2017.

FRATUCCI, A.; SILVA, L.; GUEDES, M. C. S. Nitratos, nitritos e n-nitrosaminas: efeitos no organismo. **Revista Eletrônica FACP**, n.11, p. 40-55, 2017. Disponível em: <http://revista.facp.com.br/index.php/reFACP/article/view/56>. Acesso em: 29 mar. 2021.

FREIRE, P. C. M.; MANCINI-FILHO, J.; FERREIRA, T. A. P. de C. Principais alterações físico-químicas em óleos e gorduras submetidos ao processo de fritura por imersão: regulamentação e efeitos na saúde. **Revista de Nutrição**, v. 26, n.3, p. 353-368, 2013.

GARRETT, W. S. Cancer and the Microbiota. **Science**, v. 348, n. 6230, p. 80–86, 2015.

GĒGOTEK, A.; SKRZYDLEWSKA, E. Biological effect of protein modifications by lipid peroxidation products. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 221, p. 46-52, 2019.

GROTTO, D. *et al.* Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects FOR malondialdehyde quantification. **Química Nova**, v. 32, n. 1, p. 169-174, 2009.

HABR-GAMA, A. Câncer colorretal: a importância de sua prevenção. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 42, n. 1, p. 2-3, 2005.

HEDLUND, M. *et al.* Evidence for a human-specific mechanism for diet and antibody-mediated inflammation in carcinoma progression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 48, p. 18936-18941, 2008.

HODGE, A. M. *et al.* Dietary and biomarker estimates of fatty acids and risk of colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, v. 137, n. 5, p. 1224-1234, 2015.

HORD, N. G.; TANG, Y.; BRYAN, N. S. Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 1, p. 1-10, 2009.

HSU, M. Y. *et al.* Iron: An Essential Element of Cancer Metabolism. **Cells**, v. 9, n.12, p. 2591-2619, 2020.

HU, W. *et al.* The major lipid peroxidation product, trans-4-hydroxy-2-nonenal, preferentially forms DNA adducts at codon 249 of human p53 gene, a unique mutational hotspot in hepatocellular carcinoma. **Carcinogenesis**, v. 23, n. 11, p. 1781-9, 2002.

HUWE, F. G. *et al.* Avaliação das características clínicas e epidemiológicas e sobrevida global de pacientes portadores de câncer colorretal. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 3, n. 4, p. 112-116, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.  
**Estimativa 2020: estimativa de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2020.

JÄGERSTAD, M.; SKOG, K. Genotoxicity of heat-processed foods. **Mutation Research**, v. 574, n. 1-2, p. 156-72, 2005.

JOMOVA K, VALKO M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. **Toxicology**, v. 283, n. 2-3, p. 65-87, 2011.

KALAYCIOĞLU, Z.; ERIM, F. B. Nitrate and Nitrites in Foods: Worldwide Regional Distribution in View of Their Risks and Benefits. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 67, n. 26, p. 7205-7222, 2019.

KARWOWSKA, M.; KONONIUK, A. Nitrates/Nitrites in Food-Risk for Nitrosative Stress and Benefits. **Antioxidants (Basel Switzerland)**, v. 9, n. 3, p. 241, 2020.

KAWANISHI, K. *et al.* Human species-specific loss of CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase enhances atherosclerosis via intrinsic and extrinsic mechanisms. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 116, n. 32, p. 16036-16045, 2019.

KELLER, J. *et al.* Heme-Iron-Induced Production of 4-Hydroxynonenal in Intestinal Lumen May Have Extra-Intestinal Consequences through Protein-Adduct Formation. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 12, p. 1293-1303, 2020.

KEREN, N. *et al.* Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients. **Environmental Microbiology Reports**, v. 7, n. 6, p. 874–880, 2015.

KIM, M.; PARK, K. Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. **Nutrients**, v.10, n.12, p. 1963-1974, 2018.

KLURFELD, D. M. What is the role of meat in a health diet?. **Animal Frontiers**, v. 8, n. 3, p. 5-10, 2018.

KOONER, A. S.; YU, H.; CHEN, X. Synthesis of N-Glycolylneuraminic Acid (Neu5Gc) and Its Glycosides. **Frontiers in Immunology**, v.10, n. 2004, p. 1-24, 2019.

- KOSZUCKA, A. *et al.* Acrylamide in human diet, its metabolism, toxicity, inactivation and the associated European Union legal regulations in food industry. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 10, p. 1677-1692, 2020.
- KOSZUCKA, A.; NOWAK, A. Thermal processing food-related toxicants: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 22, p. 3579-3596, 2019.
- KUIPERS, E. J. *et al.* Colorectal cancer. **Nature reviews: Disease primers**, v. 1, n. 15065, p. 1-51, 2015.
- LEMOS, A. C. *et al.* **Avanços em Ciência e Tecnologia de Alimentos: Contaminantes formados durante o processamento de alimentos**. Rio Grande do Sul: Editora científica, ed.1, v. 1, p. 111-157, 2020.
- LI, X. *et al.* Visualizing peroxy-nitrite fluxes in endothelial cells reveals the dynamic progression of brain vascular injury. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 38, p.12296-303, 2015.
- LIU, R. *et al.* Dietary acrylamide intake and risk of esophageal, gastric, and colorectal cancer: the Japan public health center-based prospective study. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 28, n. 9, p. 1461-1468, 2019.
- LIU, X. Y.; ZHU, M. X.; XIE, J. P. Mutagenicity of acrolein and acrolein-induced DNA adducts. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 20, n. 1, p. 36-44, 2010.
- LIU, Y. *et al.* Role of plant polyphenols in acrylamide formation and elimination. **Food Chemistry**, v.186, p. 46-53, 2015.
- LOUREIRO, A. P. M.; DI MASCIO, P.; MEDEIROS, M. H. G. Formação de adutos exocíclicos com bases de DNA: implicações em mutagênese e carcinogênese. **Química Nova**, v. 25, n. 5, p.777-793, 2002.
- MARAN, R. R. *et al.* Farnesoid X receptor deficiency in mice leads to increased intestinal epithelial cell proliferation and tumor development. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 328, n. 2, p. 469–477, 2009.
- MARQUES, A. Y. C.; VALENTE, T. B.; ROSA, C. S. da. Formação de toxinas durante o processamento de alimentos e as possíveis consequências para o organismo humano. **Revista de Nutrição**, v. 22, n. 2, p. 283-93, 2009.
- MARTIN, A. C. *et al.* Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 6, p. 761-770, 2006.
- MARTINS, J. M; GRUEZO, N. D. Ácido graxo W-6 na etiologia do câncer de cólon e reto. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 1, p. 69-74, 2009.
- MEHTA, K.; PATEL, V. B. Measurement of 4-Hydroxynonenal (4-HNE) Protein Adducts by ELISA. **Methods in Molecular Biology**, v. 1990, p. 43-52, 2019.

MILDNER-SZKUDLARZ, S. *et al.* Effects of polyphenols on volatile profile and acrylamide formation in a model wheat bread system. **Food Chemistry**, v. 297, n. 125008, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814619311100>. Acesso em: 25 mar. 2021.

MOGHE, A. *et al.* Molecular mechanisms of acrolein toxicity: relevance to human disease. **Toxicological Sciences**, v. 143, n. 2, p. 242-255, 2015.

MOLOGNONI, L. *et al.* Interactions of preservatives in meat processing: Formation of carcinogenic compounds, analytical methods, and inhibitory agents. **Food Research International**, v. 125, n. 108608, p. 1-17, 2019.

MOORTHY, B.; CHU, C.; CARLIN, D. J. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. **Toxicological Sciences**, v. 145, n.1, p. 5-15, 2015.

MORETTON, A.; LOIZOU, J. I. Interplay between Cellular Metabolism and the DNA Damage Response in Cancer. **Cancers**, v. 12, n.8, p. 2051, 2020.

MUNHOZ, M. P. *et al.* Efeito do exercício físico e da nutrição na prevenção do câncer. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 37, n. 2, p. 09-16, 2016.

MUÑOZ, A.; ALBORES, A. **Selected Topics in DNA Repair**. DNA Damage Caused by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Mechanisms and Markers. California. Editora IntechOpen, p. 125-144, 2011. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/216549753\\_DNA\\_Damage\\_Caused\\_by\\_Polycyclic\\_Aromatic\\_Hydrocarbons\\_Mechanisms\\_and\\_Markers](https://www.researchgate.net/publication/216549753_DNA_Damage_Caused_by_Polycyclic_Aromatic_Hydrocarbons_Mechanisms_and_Markers). Acesso em: 08 abr. 2021.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, **Palmitic acid CID: 985**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/985>. Acesso em: 20 abr. 2021.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, **Oleic acid CID: 445639**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445639>. Acesso em: 20 abr. 2021.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, **Linolenic acid CID: 5280934**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280934>. Acesso em: 20 abr. 2021.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, **Linoleic acid CID: 5280450**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280450>. Acesso em: 20 abr. 2021.

NAVARRO, S. L. *et al.* The interaction between dietary fiber and fat and risk of Colorectal Cancer in the Women's Health Initiative. **Nutrients**, v. 8, n. 12, p. 779, 2016.

- NEVES, F. J; KOIFMAN, R. J; MATTOS, I.E. Mortalidade por câncer de cólon e reto e consumo alimentar em capitais brasileiras selecionadas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 9, n.1, p. 112-120, 2006.
- NITTI, M. *et al.* HO-1 Induction in Cancer Progression: A Matter of Cell Adaptation. **Antioxidants**, v. 6, n. 2, p. 29-49, 2017.
- NOGUEIRA, B. G. *et al.* Peroxidação lipídica e agentes antioxidantes no sêmen de mamíferos. **Revista Eletrônica de Veterinária**, v. 15, n. 1, p. 1-15, 2014.
- OCVIRK, S.; O'KEFEE, S. J. D. Dietary fat, bile acid metabolism and colorectal cancer. **Seminars in Cancer Biology**, v. 1044-579, n. 20, p. 30208-30217, 2020.
- OLIVEIRA, L. C. C.; NETTO, F. de A. **Intestino Saudável – Orientações e Receitas**. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2011.
- OLMEDO, I. A.; RUBIO, L. A. Dietary legumes, intestinal microbiota, inflammation and colorectal cancer. **Journal of Functional Foods**, v. 64, p. 1-13, 2020.
- OOSTINDJER, M. *et al.* The role of red and processed meat in colorectal cancer development: a perspective. **Meat Science**, v. 97, n. 4, p. 583-96, 2014.
- OU, J. *et al.* Interaction of acrylamide, acrolein, and 5-hydroxymethylfurfural with amino acids and DNA. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 18, p. 5039-5048, 2020.
- OUSJI, O.; SLENO, L. Identification of in vitro metabolites of synthetic phenolic antioxidants BHT, BHA, and TBHQ by LC-HRMS/MS. **International Journal of Molecular Science**, v. 21, n. 24, p. 9525, 2020.
- PAN, P.; YU, J.; WANG, L. S. Colon cancer: What we eat. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 27, n. 2, p. 243-267, 2018.
- PASSANHA, A. *et al.* Efeito da ingestão de gorduras e carne vermelha sobre o desenvolvimento do câncer colorretal. **Nutrição Brasil**, v. 11, n. 4, p. 250- 254, 2012.
- PEARCE, O. M. *et al.* Inverse hormesis of cancer growth mediated by narrow ranges of tumor-directed antibodies. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 16, p. 5998-6003, 2014.
- PELUCCHI, C. *et al.* Dietary acrylamide and cancer risk: na updated meta-analysis. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 12, p. 2912-22, 2015.
- PEROTA, A.; GALLI, C. N-Glycolylneuraminic Acid (Neu5Gc) Null Large Animals by Targeting the CMP-Neu5Gc Hydroxylase (CMAH). **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 2396, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02396/full>. Acesso em: 06 mai. 2021.



- REED, L.; ARLT, V. M.; PHILLIPS, D. H. The role of cytochrome P450 enzymes in carcinogen activation and detoxication: an in vivo-in vitro paradox. **Carcinogenesis**, v. 39, n.7, p. 851-859, 2018.
- ROBERTSON, D. J. *et al.* Colorectal cancers soon after colonoscopy: A pooled multicohort analysis. **Gut**, v. 63, n. 06, p. 949–956, 2014.
- ROHRMANN, S.; LINSEISEN, J. Processed meat: the real villain?. **Comparative Nutrition Society**, v. 75, n. 3, p. 233-241, 2016.
- ROMAGNOLO, D. F. *et al.* N-6 Linoleic Acid Induces Epigenetics Alterations Associated with Colonic Inflammation and Cancer. **Nutrients**, v. 11, n.1, p.171, 2019.
- SAMRAJ, A. N.; LÄUBLI, H.; VARKI, N.; VARKI, A. Involvement of a non-human sialic Acid in human cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 4, n. 33, p.1-13, 2014.
- SAMRAJ, A. N. *et al.* A red meat-derived glycan promotes inflammation and cancer progression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 2, p. 542-7, 2015.
- SAMRAJ, A. N. *et al.* Polyclonal human antibodies against glycans bearing red meat-derived non-human sialic acid N-glycolylneuraminic acid are stable, reproducible, complex and vary between individuals: Total antibody levels are associated with colorectal cancer risk. **PLoS One**, v. 13, n. 6, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0197464>. Acesso em: 06 mai. 2021.
- SÁNCHEZ-ALCOHOLADO, L. *et al.* The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response. **Cancers**, v. 12, n. 6 p. 1406, 2020.
- SANTOS, A. C. F.; AGUIAR, M. M.; COSTA, V. V. L. *et al.* Consumo de alimentos protetores e risco para desenvolvimento de câncer entre estudantes da saúde. **Demetra: Alimentação, Nutrição e Saúde**, v.14, p.1-21, 2019.
- SAPKOTA, M.; WYATT, T. A. Alcohol, Aldehydes, Adducts and Airways. **Biomolecules**, v. 5, n. 4, p. 2987-3008, 2015.
- SCHARLAU, D. *et al.* Mechanisms of primary cancer prevention by butyrate and other products formed during gut floramediated fermentation of dietary fibre. **Mutation Research**, v. 682, n.1, p. 39–53, 2009.
- SEIWERT, N. *et al.* Heme oxygenase 1 protects human colonocytes against ROS formation, oxidative DNA damage and cytotoxicity induced by heme iron, but not inorganic iron. **Cell Death Disease**, v. 11, n. 9, p. 787-803, 2020.
- SEIWERT, N.; HEYLMANN, D.; HASSELWANDER, S. *et al.* Mechanism of colorectal carcinogenesis triggered by heme iron from red meat. **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**, v. 1873, n. 1, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304419X19301817>. Acesso em: 28 abr. 2021.

- SEMLA, M. *et al.* Acrylamide: a common food toxin related to physiological functions and health. **Physiological Research**, v. 66, n. 2, p. 205-217, 2017.
- SHOEB, M. *et al.* 4-Hydroxynonenal in the pathogenesis and progression of human diseases. **Current Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 2, p. 230-7, 2015.
- SILVA, A. A. da; GONÇALVES, R. C. Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais. **Ciência Rural**, v. 40, n. 4, p. 994-1002, 2010.
- SILVA, F. A.; KAWANISHI, K.; VARKI, A. Human Risk of Diseases Associated with Red Meat Intake: Analysis of Current Theories and Proposed Role for Metabolic Incorporation of a Non-Human Sialic Acid. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 51, p. 16-30, 2016.
- SINGH, L.; VARSHNEY, J. G.; AGARWAL, T. Polycyclic aromatic hydrocarbons' formation and occurrence in processed food. **Food Chemistry**, v. 199, p. 768-781, 2016.
- SONG, M. *et al.* Dietary intake of fish,  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 fatty acids and risk of colorectal cancer: A prospective study in U.S. men and women. **International Journal of Cancer**, v. 135, n.10, p. 2413-2423, 2015.
- SONG, M.; CHAN, A. T. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.17, n. 2, p. 275–289, 2019.
- SONG, P.; WU, L.; GUAN, W. Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 7, n.12, p. 9872-95, 2015.
- SOUSA, D. J. M. de *et al.* Gut microbiota in colorectal cancer: Evidence from observational studies. **Revista Chilena de Nutrición**, v.47, n. 6, p.1009-1017, 2020.
- STEVENS, J. F.; MAYER, C. S. Acrolein: Sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 52, n.1, p. 7-25, 2008.
- TANG, M. S. *et al.* Acrolein induced DNA damage, mutagenicity and effect on DNA repair. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 55, n. 9, p. 1291-300, 2011.
- TAPPEL, A. Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases. **Medical Hypotheses**, v. 68, n. 3, p. 562-4, 2007.
- TAYLOR, R. E. *et al.* Novel mechanism for the generation of human xeno-autoantibodies against the nonhuman sialic acid N-glycolylneuraminic acid. **Journal of Experimental Medicine**, v. 207, n. 8, p. 1637-46, 2010.
- THANIKACHALAM, K.; KHAN, G. Colorectal Cancer and Nutrition. **Nutrients**, v. 11, n.1, p. 164, 2019.

TILG, H. *et al.* The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. **Cancer cell**, v. 33, n. 06, p. 954-964, 2018.

TOBON, Y. N. F.; BOTERO, C. M. R. El benzo(a)pireno en los alimentos y su relación con el cáncer. **Perspectivas en Nutrición Humana**, v. 15, n. 1, p. 99-112, 2013.

TOPPING, D. L.; CLIFTON, P. M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. **Physiological Reviews**, v.81, n.3, p.1031-64, 2001.

TORRES, J. D. *et al.* Effect of the addition of soluble dietary fiber and green tea polyphenols on acrylamide formation and in vitro starch digestibility in baked starchy matrices. **Molecules**, v. 24, n. 20, p. 3674, 2019.

TRIANAFILLIDIS, J. K.; VAGIANOS, C.; MALGARINOS, G. Colonoscopy in colorectal cancer screening: Current aspects. **Indian Journal of Surgical Oncology**, v. 6, n. 3, p. 237-250, 2015.

TURESKEY, R. J. *et al.* Metabolism of heterocyclic aromatic amines by human hepatocytes and cytochrome P4501A2. **Mutation Research**, v. 506-507, p. 187-195, 2002.

TURESKEY, R. J.; LE MARCHAND, L. Metabolism and biomarkers of heterocyclic aromatic amines in molecular epidemiology studies: lessons learned from aromatic amines. **Chemical Research in Toxicology**, v. 24, n. 8, p.1169–1214, 2011.

TURESKEY, R. J.; VOUIROS, P. Formation and analysis of heterocyclic aromatic amine-DNA adducts in vitro and in vivo. **Journal of Chromatography B**, v. 802, n. 1, p. 155-66, 2004.

TURNER, N. D.; LLOYD, S. K. Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. **Experimental Biology and Medicine (Maywood)**, v. 242, n. 8, p. 813-839, 2017.

VAN FAASSEN, E. E. *et al.* Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology. **Medicinal Research Reviews**, v. 29, n. 5, p. 683-741, 2009.

VERNIA, F. *et al.* Dietary Factors Modulating Colorectal Carcinogenesis. **Nutrients**, v.13, n. 1, p. 143, 2021.

VIRK-BAKER, M. K. *et al.* Dietary acrylamide and human cancer: a systematic review of literature. **Nutrition and Cancer**, v. 66, n. 5, p. 774-90, 2014.

WANG, T. W. *et al.* Identification of acrolein metabolites in human buccal cells, blood, and urine after consumption of commercial fried food. **Food Science and Nutrition**, v. 7, n. 5, p.1668-1676, 2019.

WATANABE, S.; KAWASAKI, Y.; KAWAI, K. Salivary 8-hydroxyguanine as a lifestyle-related oxidative stress biomarker in workers. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 66, n.1, p. 57-61, 2020.

WAZA, A.A. *et al.* A review on heme oxygenase-1 induction: is it a necessary evil. **Inflammation Research**, v. 67, n. 7, p. 579-588, 2018.

WILSON, S. M. *et al.* Pro-inflammatory fatty acid profile and colorectal cancer risk: A Mendelian randomisation analysis. **European Journal of Cancer**, v. 84, p. 228-238, 2017.

WU, N. *et al.* Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. **Microbial Ecology**, v. 66, n. 2, p. 462–470, 2013.

YANG, Y. *et al.* Mitigation effects of phlorizin immersion on acrylamide formation in fried potato strips. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 101, n. 3, p. 937-946, 2021.

ZANDONAI, A. P.; SONOBE, H. M.; SAWADA, N. O. Os fatores de riscos alimentares para câncer colorretal relacionado ao consumo de carnes. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 1, p. 234-239, 2012.

ZARAMELA, L. S. *et al.* Gut bacteria responding to dietary change encode sialidases that exhibit preference for red meat-associated carbohydrates. **Nature Microbiology**, v.4, n. 12 ,p. 2082-2089, 2019.

ZENG, H. *et al.* Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: A focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 5, p. 1214, 2019.

ZHANG, H. *et al.* Altered intestinal microbiota associated with colorectal cancer. **Frontiers of Medicine**, v. 13, n. 4, p. 461-470, 2019.

ZHAO, M. *et al.* Protection against neo-formed contaminants (NFCs)-induced toxicity by phytochemicals. **Food and Chemical Toxicology**, v. 108, p. 392-406, 2017.

ZHENG, J. *et al.* Dietary N-nitroso compounds and risk of pancreatic cancer: results from a large case-control study. **Carcinogenesis**, v. 40, n. 2, p. 254-262, 2019.

ZHONG, H.; YIN, H. Role of lipid peroxidation derived 4-hydroxynonenal (4-HNE) in cancer: focusing on mitochondria. **Redox Biology**, v. 4, p. 193-9, 2015.