



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CAMPUS DIADEMA



MARIANA MADEIRA CRUZ

ASSOCIAÇÃO ENTRE CARNE VERMELHA E CÂNCER COLORRETAL
– UMA REVISÃO

DIADEMA

2018

MARIANA MADEIRA CRUZ

ASSOCIAÇÃO ENTRE CARNE VERMELHA E CÂNCER COLORRETAL
– UMA REVISÃO

*Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharel, ao
Instituto de Ciências Ambientais,
Químicas e Farmacêuticas da
Universidade Federal de São Paulo –
Campus Diadema.*

Orientador: Anna Cecilia Venturini

DIADEMA

2018

Cruz, Mariana Madeira

**Associação entre carne vermelha e câncer colorretal – uma
revisão**/Mariana Madeira Cruz.—

Diadema, 2018.

55f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia e Bioquímica)
– Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema

Orientador: Anna Cecília Venturini.

1. Carne Vermelha. 2. Carne Processada. 3. Cancer Colorretal.

CDD 616.994347

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais Renata e Roelf, que sempre acreditaram em mim e fizeram de tudo para me fornecer uma boa educação, cultura e um preparo para a vida. Agradeço a eles por me apoiarem e me estimularem em tudo que eu acreditei.

Agradeço minha orientadora Profa. Dra. Anna Cecilia Venturini, por aceitar ser minha orientadora, pela sua paciência, dedicação, confiança, ensino e incentivo.

A todos os meus amigos e colegas de curso, mas principalmente ao Renato, Renata, Daniela, e Raissa pela amizade e companheirismo durante todo o período letivo e fora dele.

Aos meus amigos de trabalho Ana, Camila, Giselle, Tatiane e Bruno que me apoiaram e me ouviram durante tanto tempo.

Aos professores da UNIFESP que conseguiram passar seus conhecimentos, não só da própria matéria como também para a vida, e que fizeram toda diferença na minha formação acadêmica e profissional.

E por fim, a todos aqueles que estiveram comigo perto ou longe e que acreditaram e contribuíram para minha formação.

EPÍGRAFE

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”. (Simone de Beauvoir)

RESUMO

Apesar dos vários benefícios que o consumo equilibrado de carne vermelha traz ao organismo, estudos vem relacionando o alto consumo de carne vermelha e processada a vários tipos de doenças, como por exemplo o Câncer de Colo Retal. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2011, constatou que carnes processadas como bacon, presunto, salsicha, entre outras, parecem ser tão carcinogênicas quanto o cigarro, arsênio e álcool. Paralelamente, o crescimento do estilo de vida ocidental, envolvendo um alto consumo de carne vermelha e processada, em países, que culturalmente tem uma alimentação a base de carne branca, também levou ao crescimento de incidência de casos do câncer colorretal. Isso fez com que o consumo de carne vermelha e carne processada fosse considerada alimentos de risco, fazendo com que o numero de estudos relacionando estes alimentos e câncer de colo retal crescessem, não apenas observando a sua incidência na população como também evidenciando possíveis mecanismo que poderiam relacionar o alimento com a doença. Mas será que a carne vermelha e a processada, sozinhas, são realmente causadoras do crescimento de problemas metabólicos? Na presente pesquisa foi realizada um levantamento sobre os possíveis mecanismos por onde a carne vermelha e a processada poderiam estar relacionadas com câncer colo retal, que, individualmente, já tem respaldo científico. Desde fatores exógenos, adicionados durante a preparação e fatores endógenos que causam no organismo. Também foram levantados alguns estudos de coorte, onde o consumo dos alimentos em questão com a incidência de câncer em diferentes populações foram estudando ao longo de alguns anos. A pesquisa foi um levantamento bibliográfico utilizando artigos do mundo inteiro, assim como revistas científicas nacionais e internacionais. De posse desses dados, foram analisados pela incidência do consumo dos alimentos com a doença, tempo do estudo, faixa etária, sexo e estilo de vida (se estiver elucidado no material de pesquisa) e mecanismo de ação de elementos provenientes da carne. Encontrou-se informações que sugerem que, mesmo existindo fortes evidencias de mecanismos que relacionam

laboratorialmente o consumo de carne vermelha e processada com o desenvolvimento de canceres, outros fatores de risco devem que ser altamente considerados, como o estilo de vida, predisposição genética e obesidade.

Palavras-chave: Carne Vermelha. Carne Processada. Câncer Colorretal.

ABSTRACT

Despite the many benefits that the balanced consumption of red meat brings to the body, studies have been linking the high consumption of red and processed meat to various types of diseases, such as Colorectal Cancer. The World Health Organization (WHO) in 2011 found that processed meats such as bacon, ham, sausage, among others appear are as carcinogenic as cigarette, arsenic and alcohol. At the same time, the growth of the Western lifestyle, involving a high consumption of red and processed meat in culturally white meat-based countries, has also led to a growing incidence of colorectal cancer. This caused the consumption of red meat and processed meat to be considered a risky food, leading to a increase of studies relating these foods to rectal cancer, not only observing their incidence in the red-meat-eater population but also showing possible mechanisms that could relate this kind of food to the disease. But is red and processed meat, by itself, really causing the growth of metabolic problems? In the present research was carried out a survey on the possible mechanisms by which red and processed meat could be related to colorectal cancer, which, individually, already has scientific support. From exogenous factors, that are added during the preparation and endogenous factors that cause dysregulations in the body. Some cohort studies were also observed, where the consumption of the foods in question with the incidence of cancer in different populations was studied over a few years. The research was a bibliographical survey using articles from all over the world, as well as national and international scientific journals and annals of congress. These data were analyzed by the incidence of food consumption with disease, study time, age range, sex and lifestyle (if elucidated in the research material) and the mechanism of action of meat elements. Information has been found to suggest that, even if there is strong evidence of mechanisms that link, by laboratory results, red meat consumption to cancer development, other risk factors should be considered, such as lifestyle, genetic predisposition, and obesity.

Keywords: Red meat. Processed meat. Colorectal cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Imagem identificando Colo e Reto, com uma imagem de um pólipó adenomatoso.....	17
Figura 2 - Imagem de um pólipó formado no colo transverso.....	20
Figura 3 – Classificação da carcinogenicidade.	24
Figura 4 - Biodisponibilidade entre ferro heme (acima) e não heme (abaixo), onde se mostra a maior biodisponibilidade do primeiro.	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018.....	21
Tabela 2 - Classificação carcinogênica da Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC) (WCRF/ IARC, 2007).....	26
Tabela 3 - - Relação entre os estudos de coorte e seus achados relacionando o consumo de carne vermelha e/ou processada com o CCR	32
Tabela 4 - Resumo dos possíveis mecanismos que tornam carne vermelha e processada potenciais carcinogênicos.	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

WCRF - Fundo Mundial de Pesquisa do Câncer (WCRF)

CCR - Câncer Colo Retal

IARC - Instituto Americano para Pesquisa do Câncer (IARC)

OMS - Organização Mundial da Saúde

CCR - Câncer colorretal

PLCO - Próstata, Pulmão, Colorretal e de Ovário

INCA - Instituto Nacional do Câncer

CUP – Processo contínuo de Update (Continuous Update Process)

MEC- Estudo de Coorte Multiétnico

HCAs - Aminas Heterocíclicas

PAHs - Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos

NOCs - Compostos N-nitrosos

BA – Ácidos Biliares

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	14
3. REVISÃO BIBLIOGRAFICA	16
3.1 Câncer Colorretal.....	16
3.2 Carne vermelha	22
3.3 Carne Processada.....	22
2.4. Carne vermelha, carne processada e CCR: estudos de coorte e meta-análises	23
3.3.1 Outros estudos de coorte	28
3.3.2 Possíveis mecanismos relacionados com o aumento do risco de CCR associados ao consumo de carne	33
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
5. REFERENCIAS:	47
Apêndice:	55

1. INTRODUÇÃO

As proteínas da carne são compostas por aminoácidos essenciais mais equilibrados que as proteínas vegetais e possuem diversas funções biológicas (ZHU, 2016). Porém, estudos relacionando o alto consumo de carne vermelha a vários tipos de doenças e alguns tipos de câncer vem preocupando consumidores (O'NEIL, 2010). A transição global para uma proporção crescente de consumo de carne vermelha em dietas humanas pode estar associada a distúrbios metabólicos.

O alto consumo de carne vermelha e baixo consumo de vegetais, frutas e grãos integrais foram associadas com um aumento do risco de desenvolvimento de Câncer Colo Retal (CCR) (ANGELO et al., 2016).

Em um resumo do estudo EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), Gonzalez, C. A et al. (2006) relatam que um consumo de 100 g/dia de carne vermelha ou 25 g/dia de carne processada resulta em um aumento de risco para CCR. Essas descobertas estão de acordo com os achados do Fundo Mundial de Pesquisa do Câncer (WCRF) e Instituto Americano para Pesquisa do Câncer (WCRF / IARC, 2011) e com outros resultados recentes indicando que também fora da Europa e dos EUA, o aumento do consumo de carne está associado a um aumento da mortalidade (DEMEYER, 2008).

Numerosos estudos epidemiológicos mostraram que a ingestão excessiva de carne vermelha resulta no aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e CCR (ZHU, 2016). A maioria desses riscos à saúde está associada à gordura, aos ácidos graxos saturados, teor de colesterol da carne e outros fatores provenientes da carne, como o ferro heme (MOORE et al., 2009). Também, compostos provenientes do cozimento em alta temperatura têm sido associados ao desenvolvimento de doenças crônicas em algumas populações (O'NEIL, 2010).

Além dessas análises correlacionais, foram descritos vários mecanismos potenciais relacionando o consumo de carne com o câncer, incluindo a formação de aminas heterocíclicas (HCAs), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs),

compostos N-nitroso (NOC) e ferro heme, que serão descritos posteriormente (CROSS et al., 2010, ALAEJOS et al., 2011, ALOMIRAH et al., 2011, TAKACHI, 2011 BOUVARD et al.,2015, SAUNDERS et al.,1995, IJSSENNAGGER et al., 2012, HEMERYCK, 2016, KUHNLE et al., 2007).

Estas informações parecem justificar em parte o aumento no número de estudos sobre este assunto. De acordo com a base de dados PUBMED, entre 1997 a 2007 foram publicados 213 artigos contendo os termos carne vermelha e câncer colorretal, enquanto que nos últimos dez anos (2007 para hoje, depois que o primeiro edital foi publicado) o número de artigos subiu para 367 artigos, mostrando o impacto que a classificação teve no mundo científico.

Embora a evidência epidemiológica para a relação entre o risco de CCR e a ingestão de carnes processadas não possa ser negada, essa relação deve ser mais investigada e avaliada, tanto de forma qualitativa quanto quantitativa (DEMEYER, 2008).

2. OBJETIVOS

Com base nesses dados e no impacto que a classificação desses alimentos cárneos tiveram na comunidade científica e principalmente a indústria da carne, este trabalho tem como objetivo levantar os pontos que relacionariam a carne vermelha e processada como principais fatores que influenciam o desenvolvimento do CCR.

A pesquisa foi um levantamento bibliográfico utilizando artigos do mundo inteiro, assim como revistas científicas nacionais e internacionais. De posse desses dados, foram analisados pela incidência do consumo dos alimentos com a doença, tempo do estudo, faixa etária, sexo e estilo de vida (se estiver elucidado no material de pesquisa) e mecanismo de ação de elementos provenientes da carne. Encontrou-se informações que sugerem que, mesmo existindo fortes evidências de mecanismos que relacionam laboratorialmente o consumo de carne vermelha e processada com o desenvolvimento de cânceres, outros fatores de risco devem

que ser altamente considerados, como o estilo de vida, predisposição genética e obesidade.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Câncer Colorretal

O CCR é o resultado de interações de diversas variáveis. Entre essas variáveis estão incluídos fatores extrínsecos tais como ambientais, como a dieta, e variáveis intrínsecas como desordens e predisposições hereditárias. Assim fatores ambientais, o de estilo de vida, como falta de exercício e tabagismo, parecem agir diretamente como fatores carcinogênicos, aumentando a frequência de mutação somática pré-dispondo ou simplesmente determinando o aparecimento de tumores (ANGELO et a., 2016).

O colo é primeira parte do intestino grosso, medindo aproximadamente 1,50m. Ele se estende do ceco até o reto (Figura 1). O reto, junto com o canal anal fazem a última parte do intestino medindo aproximadamente 15-20 cm de comprimento (NIH, 2018).

Os alimentos são principalmente digeridos e absorvidos no estômago e no intestino delgado no processo de digestão química, mas compostos alimentares não digeríveis e proteínas endógenas secretadas no intestino delgado entram no intestino grosso e sofrem digestão bacteriana, por diversos microrganismos que moldam a microbiota intestinal. As bactérias que residem no intestino são reconhecidas como um elemento essencial e um fator crucial na fisiologia e nutrição humana. Este elemento pode proteger o hospedeiro contra patógenos e aumentar a capacidade metabólica (ZHU, 2016).

No colo, água e sais minerais são absorvidos de alimentos que não foram digeridos no estômago e intestino delgado, e os movimentos peristálticos intestinais fazem com que os produtos a serem excretados sejam encaminhados até o reto, onde se acumulam até a defecação (WCRF / IARC, 2011).

Figura 1- Imagem identificando Colo e Reto, com uma imagem de um pólipo adenomatoso



Fonte: Webpage combate ao câncer, 2014 (www.combateaocancer.com)

O colo é forrado por uma mucosa que contém também células linfóides que são parte do sistema imunológico. Ele contém uma vasta população de vários tipos de bactérias com importantes funções como, por exemplo, a fermentação de carboidratos que não foram absorvidos e, ao liberar energia e ácidos graxos, influenciam a saúde da mucosa do colo (WCRF / IARC, 2011).

A alimentação está relacionada com o desenvolvimento de CCR já que agentes potencialmente carcinogênicos, ingeridos como parte de alimentos e bebidas, interagem diretamente com as células do colo e reto. Estudos sobre a prevenção de câncer sugerem que, nos EUA, 50% dos casos de CCR poderiam ser evitados com mudança na dieta e a prática de atividade física (WCRF / IARC, 2011).

Como o nome indica, CCR é um tipo de câncer que se inicia ou no cólon ou no reto. Geralmente são categorizados juntos por terem muitas características em comum, porém, a divisão é necessária em virtude das diferentes abordagens terapêuticas e dos diferentes prognósticos. Câncer em diferentes partes do cólon e do reto podem ter diferentes patogêneses e diferentes agentes causadores (NIH, 2018).

O CCR é o terceiro câncer mais comum no mundo: 1,23 milhões de novos casos foram diagnosticados em 2008 e 1.4 milhão em 2012 (10% de todos os casos de câncer) (GAY, 2012). É também a primeira causa de mortalidade relacionada com câncer entre europeus não fumantes (FERLAY et al., 2013). O índice de sobrevivência depende do estágio com que o câncer é diagnosticado, sendo que quando isso ocorre tardiamente as chances de sobrevivência são pequenas. Contudo, como os sintomas de CCR geralmente aparecem cedo, e a doença acaba sendo relativamente tratável quando identificada cedo, as chances de sobrevivência são grandes (NIH, 2018). Mesmo assim, a doença ainda é fatal em quase metade dos casos, sendo a quarta causa mais comum de morte relacionada com câncer (JEONGSEON et al., 2011). A grande maioria dos casos de CCR (cerca de 90%) e óbitos (cerca de 70%) é atribuída a fatores ambientais, sendo a dieta o contribuinte mais significativo (HEMERYCK, 2016).

Os índices de CCR aumentam de acordo com os níveis de industrialização e urbanização, provavelmente devido a fatores como dieta e sedentarismo. A doença é muito mais comum em países de primeiro mundo, mas está crescendo em países menos desenvolvidos que adotam a dieta e estilo de vida ocidentalizado. Na Coreia, por exemplo, onde o país vivenciou uma rápida transição nutricional devido ao seu crescimento econômico e introdução da cultura ocidental durante as últimas décadas, os números de casos de câncer de próstata, mama e CCR aumentaram. Estudos epidemiológicos sugerem que esse aumento está associado com a adoção do estilo de vida ocidental (ZHANG, 2012).

- Fatores de Risco:

Situações que aumentem a chance de desenvolver uma doença são chamadas fator de risco. Fatores de risco para CRC, além do histórico familiar, incluem o consumo de carne vermelha e processada, tabagismo, consumo de álcool e gordura abdominal, e pouca ingestão de fibra. Acredita-se que esses fatores influenciam diferentes caminhos moleculares que levam ao CCR (GAY, 2012).

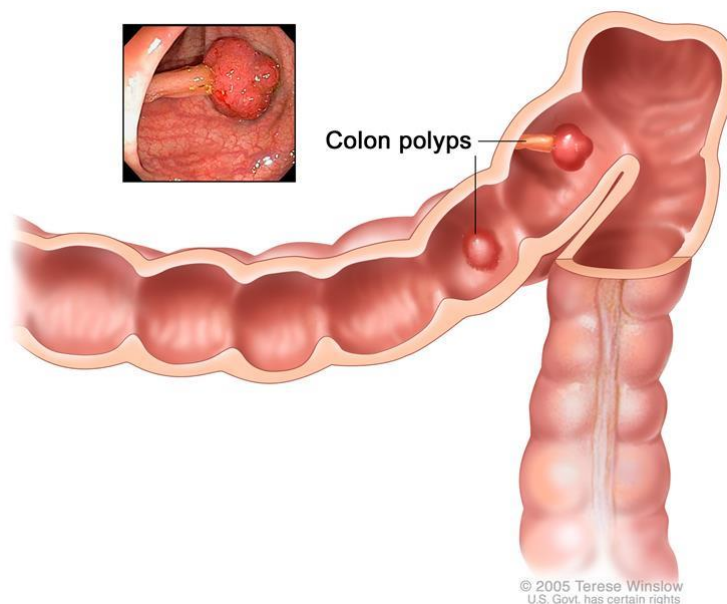
Assim, os fatores de risco para CCR incluem:

- Histórico familiar em um parente de primeiro grau;
- Histórico pessoal de câncer de colo, reto, ou ovário;
- Histórico pessoal de adenomas (pólipos colorretais (Figura 2) iguais ou maiores de 1 cm, ou aspectos celulares que sejam anormais quando observadas em um microscópio);
- Se mais de dois pólipos intestinais forem identificados;
- Se displasia é observada no pólipo depois de removido. A displasia é outra condição pré-cancerosa. Isso significa que há uma área em um pólipo ou no revestimento do colo ou do reto, onde as células parecem anormais, mas ainda não apresentam as características de células cancerígenas verdadeiras;
- Histórico pessoal de colite ulcerativa ou doença de Crohn por 8 anos ou mais;
- Ingerir três ou mais bebidas alcoólicas por dia;
- Fumar;
- Ser obeso;

A idade avançada também é um fator de risco para os principais tipos de câncer. As chances de desenvolver um câncer são de fato maiores durante o envelhecimento (NIH, 2018).

O CCR começa, principalmente, como crescimentos anormal de células da mucosa na parte interna do colo ou reto (pólipos), que se acentuam após os 50 anos, embora nem todos os pólipos sejam malignos.

Figura 2 - Imagem de um pólipio formado no colo transverso



Fonte: Terese Winslow, 2005

Os principais tipos de pólipos são:

- Pólipos adenomatosos (adenomas): esses pólipos tendem a malignizar, por isso, são considerados como pré-cancerosos.
- Pólipos hiperplásicos e pólipos inflamatórios: Estes pólipos são mais comuns, mas em geral não são pré-cancerosos.

Se o câncer se forma de um pólipo, ele pode se desenvolver do colo ou do reto ao longo do tempo. A parede dessas áreas é formada por muitas camadas e o CCR se inicia na mucosa e pode crescer para fora das camadas. Quando as células neoplásicas estão na parede intestinal, elas podem se desenvolver até os vasos sanguíneos, podendo ir de lá para os linfonodos próximos ou para outras partes

do corpo. O estágio do CCR depende de quão avançado está espalhado o câncer (NIH, 2018).

Segundo ABID et al. (2018) o consumo de carne vermelha é positivamente associado com adenomas na região colorretal de acordo com testes PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian), ao menos comparando indivíduos com grande ingestão de carne vermelha com os de baixa ingestão. Resultado semelhante foi identificado no estudo de NIH-AARP (*National Institute of Health - American Association of Retired Persons*) (SCHATZKIN et al., 2001).

No Brasil, câncer é a segunda causa de morte na região sudeste e CCR tem uma alta incidência e mortalidade no país (ANGELO et al., 2016). De acordo com dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer), a estimativa de novos casos em 2018 é de 36.360, sendo 17.380 em homens e 18.980 em mulheres, com 15.415 mortes; sendo 7.387 homens e 8.024 mulheres (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018.

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%	Homens	Mulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2018 (<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/estimativa-2018.pdf>)

3.2 Carne vermelha

A carne vermelha representa o tecido muscular esquelético de mamíferos (IARC, 2015). Ela contém uma maior proporção de fibras musculares vermelhas (oxidativas de contração lenta) do que fibras musculares brancas (fibras de contração rápida e glicolítica, mais abundantes em aves e peixes). São exemplos de carne vermelha a carne bovina, de cabra, cordeiro, porco (CHAN et al., 2011). A carne vermelha contém proteínas de alto valor biológico e importantes micronutrientes como vitamina B, ferro (livre e ferro heme) e zinco. A proporção de gordura na carne vermelha, assim como a proporção de fibras vermelhas/brancas varia muito dependendo da espécie do animal, sexo, raça e alimentação, assim como o tipo de corte da carne (BOUVARD et al., 2015).

De acordo com dados da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (Food Agriculture and Organization, FAO ,2015), o consumo de carne vermelha continua a aumentar, tanto em países desenvolvidos, como Estados Unidos e União Européia, como em países em desenvolvimento como a China entre outros (ABID et al., 2018). Apesar do aumento do consumo de aves, a carne vermelha ainda representa a maior proporção de carne consumida nos EUA (58%), sendo que 22% da carne consumida nos EUA é carne processada. De acordo com a O'NEIL (2004), o consumo total de carne em média, nos EUA é de 128 g / dia. O tipo e a quantidade das carnes consumidas variaram de acordo com educação, grupo étnico, idade e sexo (DANIEL, 2011). A média de consumo de carne vermelha é de 50-100g por pessoa por dia (FAO, 2015).

3.3 Carne Processada

Atualmente, não existe uma definição universalmente aceita para a carne processada. O termo geralmente se refere a carne que passou por algum processo que modifique seu sabor ou conservação para armazenamento a longo prazo (BOUVARD et al.,2015).

A maioria das carnes processadas costuma conter carne suína e bovina, mas também outros tipos de carne vermelha, de aves, vísceras e subprodutos cárneos como sangue (OMS, 2018). São exemplos conhecidos de carne processada presunto, bacon, pastrami, salame, salsicha, hot dogs, e charcutaria processada ou carnes frias (MISHA, 2012). Alguns estudos também definem certos tipos de carne moída como processada (PEGG et al., 2000; ABID et al., 2018).

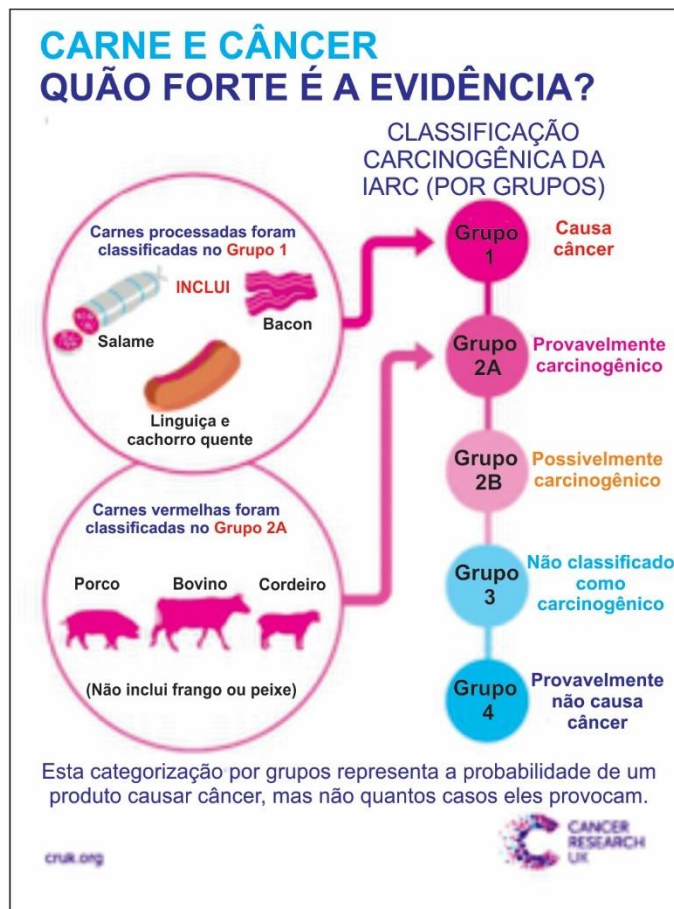
2.4. Carne vermelha, carne processada e CCR: estudos de coorte e meta-análises

Em 2007, o WCRF / IARC afirmaram que evidências de uma associação entre consumo de carne vermelha e processada e CCR era convincente e podem estar envolvidos na etiologia desse tipo de câncer, uma das maiores causas de morte em países desenvolvidos (ABID et al., 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2011, constatou que carnes processadas como bacon, presunto, salsicha, entre outras parecem ser tão carcinogênicas quanto o cigarro, arsênio e álcool. Em virtude disto, para a OMS, existem evidências suficientes para colocar carnes processadas no grupo 1 carcinogênico devido a sua relação com câncer de intestino (OMS, 2018).

Paralelamente, a Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC) classificou a carne vermelha como grupo 2, “possivelmente carcinogênico para humanos”. Os pesquisadores da IARC concluíram que a ingestão diária de 50 gramas de carne processada, aumenta o risco de CCR em 18%. A Figura 3 mostra aonde a carne vermelha e a carne processada se encaixam nos grupos de classificação carcinogênica seguindo as pesquisas do IARC, 2011 (WCRF / IARC, 2011), explicando a classificação dos grupos (Figura 3).

Figura 3 – Classificação da carcinogenicidade.



Fonte: Adaptado de Cancer Research UK webpage, 2017

Em 2015, 22 cientistas de dez países se reuniram na França a convite da IARC, para avaliar a carcinogenicidade relacionada ao consumo de carne vermelha e processada. Foram revisadas evidências de 99 estudos que examinaram mais de 28 milhões de adultos em vários países, e mais de 247,000 casos de CCR (WCRF / IARC, 2017). Entre os principais achados, foram relatadas fortes evidências entre o consumo de carne vermelha e processada e o aumento do risco de CCR, assim como a diminuição desses riscos com o aumento do consumo de fibras. De acordo com a OMS é importante ressaltar que o achado não quer dizer que o consumo de carne processada é tão cancerígeno como o consumo de tabaco, apesar de estarem classificados no mesmo grupo. Essa classificação indica que

há evidências científicas convincentes indicando que um agente pode ser uma causa de câncer, seja por estudos de mecanismo ou de coorte, que são estudos observacionais onde os indivíduos são classificados segundo o status de exposição, sendo seguidos para avaliar a incidência de doença, mas não necessariamente que este produto venha a aumentar sozinho a incidência de casos (WCRF / IARC, 2011).

A Tabela 2 mostra como a IARC agrupou os elementos de acordo com o nível carcinogênico.

Tabela 2 - Classificação carcinogênica da Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC) (WCRF/ IARC, 2007).

Grupo 1		
O agente é carcinogênico a humanos	Existem evidências suficientes de que o agente é carcinogênico para humanos.	Exemplos: tabaco e tabagismo passivo, bebidas alcoólicas, carnes processadas e radiação solar
Grupo 2		
O agente provavelmente é carcinogênico a humanos	Existem evidências suficientes de que o agente é carcinogênico para animais e evidências limitadas ou insuficientes de que é carcinogênico para humanos	Exemplos: anabolizantes, carne vermelha, emissões dos motores a diesel
Grupo 2B		
O agente é possivelmente carcinogênico a humanos	Existem evidências limitadas de que o agente é carcinogênico para humanos e evidências suficientes de que é carcinogênico para animais ou então não há evidências suficientes em ambos os casos, mas há dados relevantes de que ele possa ser carcinogênico.	Exemplos: cafeína, gasolina e alguns herbicidas.
Grupo 3		
O agente não é classificado como carcinogênico a humanos	As evidências não são adequadas para afirmar que aquele agente é carcinogênico a humanos e animais ou quando o agente não se encaixa em nenhum outro grupo	Exemplos: ácido acrílico, iluminação fluorescente e mercúrio.
Grupo 4		
O agente provavelmente não é carcinogênico	Faltam evidências de que o agente é carcinogênico em humanos ou animais.	Exemplos: caprolactama, (matéria-prima para a produção de náilon)

Mesmo assim, é importante ressaltar que o consumo equilibrado de carne, principalmente no desenvolvimento do ser humano (na infância e na adolescência) é indicada como parte de uma dieta saudável (O'NEIL, 2010).

Em 2010 pesquisadores da WCRF/ IARC analisaram diversos estudos de coorte sobre a ingestão combinada de carne vermelha e processada e incidência de CCR.

A respeito da carne vermelha, a meta análise com o consumo de 100g/dia da carne mostrou aumento de 17% no risco de desenvolver CCR (WCRF / IARC, 2011). Em relação à carne processada, a CUP (*Continuous Update Process*) identificou em 2010, que 10 dos 13 estudos avaliados apontavam para um aumento do índice de CCR relacionado a um alto consumo de carne processada. A meta análise (com 50g/dia de carne processada) demonstrou 18% do aumento de risco de CCR (WCRF / IARC, 2011).

Em 2016, o Projeto de Atualização Continua CUP da WCRF/ IARC, identificou estudos adicionais que relacionavam o consumo de carne vermelha com o CCR. Esses estudos mostraram que há um aumento de 12% do risco de desenvolvimento de CCR com o consumo de 100 gramas/dia de carne vermelha, valores menores que os encontrados no estudo anterior de 2011(WCRF / IARC, 2017). Da mesma forma do que com a carne vermelha, em 2016, a CUP revisou as evidências para carne processada e CCR. Dessa vez, a meta análise com 50g/dia de carne processada demonstrou 16% de um aumento do risco com o consumo da quantidade de carne processada (WCRF / IARC, 2017).

Com base na quantidade de dados e nas associações consistentes de CCR com o consumo de carne processada em estudos com diferentes populações, a maioria dos membros do grupo do IARC concluiu que há suficiente evidência em seres humanos para que seja considerada a carcinogenicidade do consumo de carne processada (BOUVARD et al., 2015). A partir desses resultados, a carne processada foi classificada como “carcinogênica” para humanos (grupo 1) e a carne vermelha foi classificada como “provavelmente carcinogênica” aos humanos (grupo 2A) (BOUVARD et al.,2015).

3.3.1 Outros estudos de coorte

Alguns estudos epidemiológicos proveram dados que dão suporte ao papel de carne vermelha e processada no desenvolvimento de Câncer de Colo Retal (CCR) (ZAYNAH, 2018), assim como evidências de outros tipos de cânceres, como esôfago, fígado, entre outros (ABID et al., 2018). Vários outros estudos de coorte analisados, em sua maioria, relacionaram positivamente, porém, não de forma estatisticamente significativa, o consumo de carne vermelha com o CCR. Já que segundo uma revisão feita por Graham, John M (2013), todas as associações constatadas pelos estudos de coorte, são consideradas fracas em estudos epidemiológicos, pois o risco relativo (RR), ou seja, o risco da probabilidade do evento ocorrer no grupo exposto contra o grupo de controle (não exposto), está abaixo de 2,0 (para ser, uma pessoa que consome 100g de carne vermelha diária, ter 2x mais chances de desenvolver CCR) (ORLICH et al., 2015).

Um estudo conduzido por Sinha et al. (2009) concluiu que as ingestões de carne vermelha e processada foram associadas com aumentos na mortalidade por câncer e mortalidade por doença cardiovascular.

Em outro estudo de coorte (CROSS, 2010) com um acompanhamento de 7,2 anos tanto a carne vermelha quanto a processada foram positivamente associadas com CCR. Segundo o estudo, em contraste com a carne vermelha, a carne branca não está associada a um risco elevado de CCR.

Estudos realizados no Japão (TAKACHI, 2011) mostraram uma associação mais clara entre o consumo de carne vermelha e o risco de câncer de colo entre a faixa etária mais avançada do que o grupo mais jovem, tanto para homens quanto para mulheres. Essas diferenças de idade em associação podem ser em parte devido a alterações na flora bacteriana, com o declínio no número de bactérias benéficas ou com o aumento do pH no intestino de idosos, que afetam a produção de ácidos biliares secundários ou compostos N-nitrosos endógenos (NOC).

Dois estudos coreanos (WIE et al., 2010 e KIM et al., 2011) também investigaram a relação de uma dieta recentemente ocidentalizada com o desenvolvimento de câncer. Wie (2010) estudou os fatores de riscos em uma dieta com carne

vermelha e sódio, junto com obesidade e baixo consumo de vegetais e frutas (a base de uma dieta ocidentalizada). O estudo descobriu que fatores de risco dietéticos como ingestão de carne vermelha e Sódio foram significativamente associados positivamente com risco de desenvolver CCR, principalmente nos mais velhos. Esses resultados sugerem que o consumo de carne, especialmente de carne processada, de homens ou pessoas com idade maior ou igual a 50 anos deve ser advertido para a prevenção do câncer.

Kim (2011) também encontrou uma associação positiva entre o consumo de carne e o risco de CCR. Segundo o estudo, embora os mecanismos pelos quais a frequência de consumo de carne esteja envolvida na carcinogênese colorretal não sejam claros, restringir o consumo de carne é considerado benéfico para a prevenção de CCR.

Chan (2011) em uma meta-análise avaliando a mesma relação em 24 estudos prospectivos, concluiu que um risco aumentado de CCR estava associado a alta ingestão de carne vermelha (ABID et al., 2018).

Resultado semelhante foi encontrado por Ollberding (2012) onde foi analisada a relação entre maior consumo de carne vermelha e carne processada e CCR, em um grande estudo de coorte etnicamente diversificado com faixa etária meia idade/idosos, participantes do Estudo Multiethnic Cohort (MEC). No estudo foi encontrado um aumento do risco de CCR entre os participantes que consomem um padrão alimentar alto em carne e gordura, e naqueles que consomem as maiores quantidades de carne vermelha total. Entretanto, essas associações foram atenuadas após ajuste para outros fatores de risco de CCR estabelecidos. Assim, esses resultados não suportam um papel específico para carne total, carne vermelha, carne processada ou Aminas Heterocíclicas (HCAs) de carne cozida na etiologia do CCR. Mas o estudo não descartou a possibilidade de um efeito modesto nos níveis sugeridos por meta-análises recentes.

Estudo de coorte holandês (EGEBERG, 2013) identificou em 53.988 participantes, durante um tempo de 13,4 anos 644 incidentes casos de câncer de colo e 345 de câncer de reto. Foi identificado no estudo que homens e mulheres com o maior

nível relatado de consumo de carne vermelha foram mais propensos a serem fumantes, usuários de Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs), terem uma maior circunferência da cintura e consumirem menos fibra dietética e mais calorias totais do que aqueles no grupo de menor ingestão. Além disso, os homens do grupo de maior consumo de carne vermelha e carne processada consumiam mais álcool e as mulheres do grupo de maior ingestão tiveram menor probabilidade de ter uma educação de nível superior, superior e de serem fisicamente ativas do que aquelas dos grupos de menor consumo. No estudo, nenhuma associação significativa entre a ingestão de carne vermelha, carne processada, peixe ou aves e os riscos de câncer de colo ou retal foram mostrados quando os dados foram analisados sem descartar os outros fatores de risco (EGEBERG, 2013).

Meta-análise publicada em 2013 reportou uma associação modesta entre o consumo de carne processada ou vermelha e adenomas (lesões pré-neoplásicas) do trato colorretal que foi consistente entre todos os estudos analisados (AUNE et al., 2013).

Resultados similares foram obtidos posteriormente por Rohrmann et al. (2013). Esses pesquisadores conduziram um experimento onde foi feita uma análise de 448.568 homens e mulheres sem histórico de câncer, infarto do miocárdio e derrame, com completa informação de dieta, atividade física, tabagismo e massa corporal, com idades entre 35 e 69 anos, para analisar a associação de consumo de carne com mortalidade. A conclusão desse trabalho reforçou a associação positiva entre o consumo de carne processada e mortalidade, devido a doenças cardiovasculares e câncer. Na população investigada, a redução de carne processada para menos de 20g/dia poderia ter prevenido 3% das mortes. (ROHRMANN et al., 2013).

Em estudo de coorte, Gilsing (2015) relacionou a incidência de CCR em vegetarianos, piscitarianos, e indivíduos com baixo e alto consumo de carne. No estudo foi detectado um decréscimo de CCR em vegetarianos, piscitarianos e consumo de carne uma vez por semana, quando comparados a consumo de

carne 6-7 dias por semana. A diferença talvez possa ser também explicada devido a quantidade de fibra e produtos à base de soja disponível nas diferentes dietas.

Gilsing (2015) identificou o RR, para o risco como um todo de CCR em todos os grupos de consumo de carne, primeiro ajustado para idade e sexo, depois ajustado para energia e cada grupo de alimentos ou estilo de vida. Quando todos os fatores da dieta e estilo de vida foram adicionados simultaneamente, o RR se aproximou do nulo.

Também foi identificado que a ingestão de alimentos que contivessem fibra e soja contribuiu para um “risco inverso” de CCR quando comparados com vegetarianos, piscitarianos e quem consumiu carne de 1dia por semana a 6-7/dias semanas. Algo parecido foi observado ao examinar câncer de colo e retal separadamente. (GILSING et al., 2015)

Orlich et al., (2015) também avaliou a associação entre uma dieta vegetariana e incidência de CCR. No estudo, com duração de 7,3 anos, 380 casos de câncer de colo e 110 casos de câncer retal foram documentados. Na pesquisa, dietas vegetarianas foram associadas a uma menor incidência de CCR. Também foi evidenciado que há uma diminuição no risco de obesidade, hipertensão, diabetes e mortalidade. (ORLICH et al., 2015)

No Brasil, um estudo feito com 169 pacientes com histórico familiar de adenocarcinoma colorretal esporádico (ACE) (92 homens, 72 mulheres, 140 caucasianos, 27 negros, 2 asiáticos, com idades entre 29-87 anos, com média de 60 anos) e 101 pacientes controle (77 homens, 24 mulheres, 89 caucasianos, 12 negros, idades entre 55-67 anos, com média de 60 anos) sem histórico de câncer na família ou sintomas de lesões gastrointestinais, demonstrou que a maioria dos participantes com histórico de ACE esporádico tinham um elevado consumo de carne bovina, suína e de frango. (ANGELO et al., 2016).

A Tabela 3 mostra um resumo dos estudos de coorte selecionados com os resultados encontrados.

Tabela 3 - - Relação entre os estudos de coorte e seus achados relacionando o consumo de carne vermelha e/ou processada com o CCR

Tempo de segmento do estudo de coorte	n (pessoas)	Faixa Etária (anos)	Casos CCR	Resultado	Referencia
10 anos	545653	50-71 anos	25362	Carne vermelha quanto processada positivamente associados com CCR.	SINHA et.al., 2009
7 anos	300948	50-71 anos	2719	Carne vermelha quanto processada positivamente associados com CCR.	CROSS et al., 2010
7 anos	8024	Não Especificada	387	Carne vermelha quanto processada positivamente associados com CCR. Principalmente em faixa etária mais avançada (maiores de 50 anos)	WIE et al, 2010
7 anos	2,248,129	30–80 anos	6444	Carne vermelha quanto processada positivamente associados com CCR.	KIM et al.,2011
5 anos	80658	45-74 anos	1145	Carne vermelha quanto processada positivamente associados com CCR. Principalmente em faixa etária mais avançada	TAKACHI et al.,2011
7 anos	165717	45–75 anos	3404	Sem associação significativa quando os dados foram analisados sem os outros fatores de risco	OLLBERDING et al., 2012
12.7 anos	448,568	35 - 69 anos	9,861	Carne vermelha quanto processada positivamente associados com CCR.	ROHRMANN et.al., 2013
7 anos	77 659	Não Especificada	490	Sem associação significativa quando os dados foram analisados sem os outros fatores de risco	ORLICH et al., 2015
13.4 anos	53988	50–64 anos	989	Sem associação significativa quando os dados foram analisados sem os outros fatores de risco	EGEBERG et al., 2015
2 anos	120852	55-69 anos	437	Sem associação significativa quando os dados foram analisados sem os outros fatores de risco	GILSING et al., 2015

3.3.2 Possíveis mecanismos relacionados com o aumento do risco de CCR associados ao consumo de carne

Vários mecanismos que explicam a associação entre carne vermelha ou carne processada e CCR têm sido propostos:

- 1) Formação de Aminas Heterocíclicas (**HCA**s) e Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (**PAH**s) potencialmente carcinogênicas são formadas quando carnes, como carne bovina, suína ou de peixe, são cozidas em altas temperaturas (TAKACHI, 2011),
- 2) A Carne vermelha é a principal fonte de **ferro heme**, que é considerado carcinogênico como pró-oxidante.
- 3) O consumo de carne vermelha aumenta a produção de Compostos N-nitrosos (**NO**C) endógeno pelas bactérias intestinais, dependendo do pH e da disponibilidade do substrato. (SAUNDERS,1995) O processo de cura da carne também é uma fonte exógena candidata de **NO**C.
- 4) **Ácidos biliares (BA) secundários** produzidos por bactérias anaeróbias no intestino grosso a partir de ácidos biliares primários, que são essenciais para a digestão de gordura animal, são considerados irritantes do colo e têm efeitos hiperproliferativos (NAGENGAST, 1995).
- 5) Funcionamento Intestinal Anormal E Bactérias Intestinais.
- 6) Dieta não balanceada.

1 - Aminas Heterocíclicas (HCA)s e Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (PAH)s

O preparo de carnes em altas temperaturas, grelhando ou fritando, por exemplo, pode aumentar a digestibilidade e a palatabilidade do alimento, mas também pode produzir compostos potencialmente carcinogênicos, como por exemplo, HCA e

PAHs (ALAEJOS et al., 2011, ALOMIRAH et al., 2011), que são carcinógenos gastrointestinais em modelos animais (CROSS, 2010). Um elevado consumo desses compostos tem sido associado com um aumento do risco de tumores colorretais. Estudos epidemiológicos mostraram que a ingestão de HCAs através do consumo de produtos de carne cozida aumentou o risco de câncer de estômago, colo e mama em humanos (PUANGSOMBAT, 2010).

Segundo Sousa (2010), quando as carnes são preparadas em contato com a chama, como por exemplo em churrascos, a gordura da carne que cai sobre o fogo sofre pirólise, voltando para a carne junto com a fumaça e levando as HCAs, que contaminam a carne. Quanto mais gordurosa a carne, maior o teor de HCAs no produto, por isso, carnes preparadas com baixas temperaturas são escolhas mais saudáveis com relação ao teor de HCA. Azeredo (2001), comenta que o controle de temperatura, distância da fonte geradora de calor e concentração de fumaça diminui a contaminação de produtos defumados por HCAs. Nos processos de defumação industrial mais modernos, a fumaça é gerada numa câmara separada e tratada antes de passar à câmara de defumação. Tudo para diminuir ou até mesmo eliminar a contaminação -via fumaça- de HCA (SOUSA et al.,2010). HCAs podem estar presentes em alimentos proteicos, incluindo carnes e peixes cozidos. Eles também estão presentes em vários alimentos, café, bebidas alcoólicas, e de fontes ambientais, como fumaça de cozinha, fumaça de cigarro entre outras (ALAEJOS, 2011). Assim, os HCAs, podem não ser os principais compostos para o aumento de risco de CCR, já que o consumo de frango assado, por exemplo, é uma das principais fontes de HCAs e ele não está no grupo de risco com potencial carcinogênico.

A formação de HCAs e PAHs, é altamente dependente do tempo e da temperatura de cozimento. Os níveis desses compostos são baixos ou não detectáveis em alimentos fritos a 150 °C, mas um aumento acentuado é detectado em temperaturas de cozimento mais altas acima de 190 °C (BALOGH et al.,2000). Geralmente, se a temperatura de cozimento exceder 200 °C, o nível total dos elementos aumenta drasticamente (ALAEJOS, 2011). Assim, o método de

cozimento tem uma influência considerável na formação de atividade mutagênica (WU et al., 1997).

Entretanto, segundo Alaejos (2011), vários estudos (ZIMMERLI et al., 2001) não conseguiram vincular o consumo de carne e o aumento do risco de câncer apenas à ingestão de HCAs e PAHs. Outras substâncias e fatores que possivelmente contribuem para as etiologias do câncer não podem ser excluídos tais como alto teor de gordura ou sal, falta de atividade física, predisposição genética, entre outros.

2 - Ferro Heme

Existem dois tipos de ferro, o não heme, encontrado nas verduras de folhas escuras (espinafre, brócolis, couve, salsa, etc.), leguminosas (feijão, lentilhas, grão-de-bico, ervilhas, etc.) e frutas (abacate, morango, etc.), e o heme, encontrado especialmente na carne vermelha e no fígado de todos os animais, assim como na carne das aves, peixes e nos ovos.

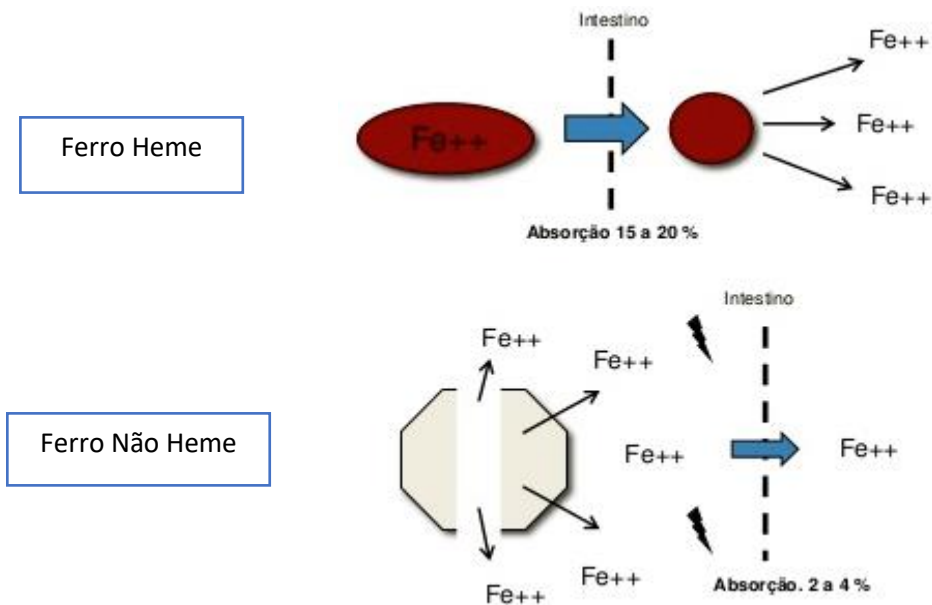
Embora não haja dúvidas de que a carne nos fornece nutrientes essenciais, a hipótese atual sobre a carcinogenicidade da carne vermelha afirma que o ferro heme, que está mais presente na carne vermelha comparada à carne branca, pode ser um dos principais responsáveis pelo aumento da incidência de CCR associada ao consumo de carne vermelha.

A carne vermelha geralmente contém mais heme, o que é responsável pela coloração vermelha. Assim, a carne é uma fonte importante de ferro, porque este ferro heme é mais facilmente absorvido do que o ferro de outras fontes. O ferro é um micronutriente crítico, e o ferro derivado do heme contribui com uma grande proporção do ferro total absorvido em uma dieta ocidental típica. O ferro heme é absorvido por mecanismos diferentes em relação ao ferro não-heme, tendo uma biodisponibilidade bem maior quando comparados (WEST, 2008).

A Figura 4, mostra a diferença de biodisponibilidade entre ferro heme (acima) e não heme (abaixo). O ferro heme é facilmente absorvido com uma alta

biodisponibilidade, enquanto o não-heme precisa ser transformado antes de ser absorvido (HOPPE et al., 2013).

Figura 4 - Biodisponibilidade entre ferro heme (acima) e não heme (abaixo), onde se mostra a maior biodisponibilidade do primeiro.



Fonte: <https://image.slidesharecdn.com/deferroheme-150611192634-lva1-app6892/95/deferro-heme-7-638.jpg?cb=1434050885>

Como a absorção de ferro não-heme é pequena, íons de ferro livres e reativos permanecem no intestino. Ao contrário, ferro heme que consiste de um átomo de ferro contido no centro de um anel orgânico heterocíclico, é facilmente absorvido com uma estrutura inteira de alta biodisponibilidade (HOPPE et al., 2013).

Ferro heme está também relacionado com câncer intestinal, tanto em combinação com nitrito como sozinho. O heme pode catalisar a formação de N-nitroso (carcinogênico) em modelos de ratos (BASTIDE et al., 2011) e também promove carcinogênese através da proliferação celular (IJSENNAGGER et al., 2012). Heme é altamente catalítico e pode estimular a formação de espécies reativas de oxigênio quando ácidos de gorduras estão presentes.

A “hipótese heme”, do ferro heme ser um dos fatores que mais evidenciam a relação de carne vermelha e processada com CCR, afirma que a molécula estimula a formação de produtos de peroxidação lipídica (LPOs) e Compostos N-nitrosos (NOCs) no intestino, compostos com conhecidos potenciais carcinogênicos (HEMERYCK, 2016).

Os LPOs são formados quando espécies reativas de oxigênio e ferro (Fe) interagem com lipídios como ácidos graxos poliinsaturados, resultando na formação de diferentes epóxidos eletrofílicos e aldeídos, altamente reativos. Vários desses LPOs têm conhecido efeitos citotóxicos e genotóxicos que podem levar à mutagênese e à carcinogênese por meio da formação de adutos de DNA pro-mutagênico. Um aduto de DNA é um segmento de DNA ligado a um agente químico carcinogênico (HEMERYCK, 2016).

Os adutos de DNA são outra possível evidencia que suporta a existência do mecanismo carcinogênico na relação carne vermelha/CCR. De acordo com estudos realizados em esfoliados ou biópsias retais, o consumo elevado desse tipo de carne (300 ou 420g/dia) aumenta os níveis de **adutos de DNA**, que em níveis elevados estão associados a diversos tipos de câncer (LE LEU et al., 2015 , LEWIN et al., 2006). Um consumo elevado de carne vermelha (300-420 g / dia) mostrou um aumento nos níveis de adutos do DNA, supostamente derivados de compostos N-nitrosos, em colonócitos esfoliados ou biópsias retais (KASSIER, 2016).

3 – Compostos N-Nitrosos (NOCs)

NOC são introduzidos exogenamente e também produzido endogenamente. O processo de cura da carne promove a formação exógena de NOC, e a reação entre óxidos de nitrogênio e aminas secundários no estomago, resultam na formação endógena dos NOC (PEGG et al., 2000). Assim, além de poder ser formado a partir de nitratos e nitritos adicionados durante o processamento da carne, os NOC podem ser formado endogenamente (KASSIER, 2016). Estima-se que a nitrosação endógena responda por 45% a 75% da exposição total a NOCs,

e é claramente aumentada pela ingestão de heme na dieta em voluntários humanos (CHENNI, 2013).

Mais importante, um aumento da concentração de NOC tem sido associado a um aumento no consumo de carne vermelha e um aumento nos níveis de adutos de DNA (associados a diversos tipos de cânceres, como já dito aqui) induzido por alquilação específica no tecido colônico (HEMERYCK, 2016).

O nitrito que entra no trato gastrointestinal pode vir de três fontes principais:

- 1) nitrito da carne processada, usado como agente de cura por suas propriedades antimicrobianas, aromatizantes e corantes;
- 2) água potável e vegetais podem conter nitrato;
- 3) a saliva humana contém nitrato e nitrito devido ao ciclo enterosalivar do nitrato. A saliva é uma fonte significativa de nitrato em humanos e em cães, onde o ciclo enterosalivar aumenta a exposição a NOCs (CHENNI, 2013).

A formação de compostos NOC sob influência do heme é uma possível explicação para o desenvolvimento de CCR e essa hipótese foi reforçada por vários estudos (KUHNLE et al., 2007).

Em estudos com animais, o heme parece ser mais importante na indução de lesões pré-cancerosas do que o NOC. Lee, et al. (2006) mostraram que o grupo heme acelera o crescimento das células cancerígenas do colo através da produção de radicais reativos de oxigênio, apontando para o envolvimento do estresse oxidativo nesse mecanismo (DEMEYER, 2008).

Similarmente à carne vermelha, a carne processada é rica em gordura, proteína e ferro heme, o que pode promover carcinogênese assim como a carne vermelha. Carnes processadas, assim como salsichas, são geralmente cozidas a altas temperaturas, o que pode levar a um aumento na exposição ao HCAs e PAHs. Além disso, carne processada tem um conteúdo invariavelmente maior de gordura que carne vermelha, que pode estimular carcinogênese através da síntese de ácidos biliares secundários. E, como já falado aqui, também existe uma

possibilidade do aumento dos NOCs podem ser formados de uma forma exógena em carnes processadas a partir de nitrato e nitrito adicionados durante o processo de processamento (CROSS, 2010; SANTARELLI et al., 2018).

4 - Ácidos Biliares Secundários

De acordo com Santarelli et al. (2018) a carne processada geralmente contém mais gordura que a carne vermelha. Estudos epidemiológicos sugerem que um alto consumo de gordura na dieta promove o CCR pelo fato de a gordura favorecer a secreção de ácidos biliares (BA) no duodeno que ativa a bactéria 7-alfa-desidroxilase (Alphaproteobacteria) que produz BA secundário. Esses BAs promovem a carcinogênese do colo em vários modelos animais e são elevados em amostras de fezes de populações em risco de câncer (CRYAN et al., 2012).

A exposição elevada a ácidos biliares (promovem a carcinogênese do colo em vários modelos animais) é prevalente entre os indivíduos com alta ingestão de gordura na dieta (CRYAN et al., 2012) e também leva à formação ácidos graxos livres no lúmen do colo, o que danifica o epitélio e aumenta a proliferação epitelial. Os ácidos biliares foram propostos pela primeira vez como agentes cancerígenos em 1939. Desde então, evidências acumuladas ligaram a exposição do trato gastrointestinal aos altos níveis fisiológicos de ácidos biliares como um importante fator de risco para câncer gastrointestinal. A exposição elevada a ácidos biliares pode ocorrer em várias configurações, mas, o mais importante, é prevalente entre os indivíduos com alta ingestão de gordura na dieta (CRYAN et al., 2012).

5 - Funcionamento Intestinal Anormal e Bactérias Intestinais

Normalmente, todo o trato gastrointestinal funciona como uma barreira entre o corpo e o meio externo, permitindo que nutrientes sejam absorvidos e deixando patógenos para fora da circulação. Para que esse balanço exista, é necessária

uma comunicação complexa entre o trato intestinal, o cérebro, e o sistema imune. A perturbação desse sistema pode resultar a uma hiperativação do sistema imune, que tem um efeito na função da barreira intestinal, na microbiota intestinal, e até uma alteração no humor (CRYAN et al., 2012).

Bactérias intestinais são um importante mediador entre o alimento e a saúde intestinal, e podem ter um papel protetor contra o desenvolvimento do CCR na resposta ao consumo de carne vermelha. Fermentação intestinal anormal se mostrou relacionado tanto à obesidade quanto ao câncer (SERBAN et al., 2014)

6 - Dieta Não Balanceada

A obesidade aumentou muito durante os últimos 20 anos tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (WCRF / IARC, 2011). A causa da obesidade é em parte devido a grande disponibilidade de alimentos calóricos e a diminuição da necessidade de atividade física (HILL et al., 2003). O aumento do peso corporal tem serias consequências para a saúde. Diabetes e problemas cardíacos estão entre os mais prevalentes distúrbios relacionados a obesidade, mas também existem evidências importantes relacionando obesidade e algumas formas de câncer, incluindo CCR. Inflamação crônica e alteração da microbiota intestinal são alguns dos componentes que relacionam a obesidade ao câncer (CALLE et al., 2004).

A obesidade é geralmente acompanhada por uma dieta não balanceada. Indivíduos que consomem muita carne vermelha e processada também consomem mais alimentos calóricos como bebidas açucaradas e produtos alcoólicos, comem menos vegetais e fibras, e são menos ativos fisicamente, o que desequilibra o funcionamento do organismo estimula o desenvolvimento de câncer (HILL et al., 2003).

Foi citado também que indivíduos que consomem mais carne processada tendem a comer menos vegetais e frutas, fumar, comer mais calorias e consumir mais

bebidas alcoólicas que pessoas que não comem comida processada, o que acabaria adicionando fatores e risco para o CCR (SANTARELLI et al., 2018)

A Tabela 4 abaixo resume os principais trabalhos que relacionam os possíveis mecanismos que fazem com que a carne vermelha e processada tenha um potencial carcinogênico.

Tabela 4 - Resumo dos possíveis mecanismos que tornam carne vermelha e processada potenciais carcinogênicos.

Tipo de Carne	Possível Carcinógeno	Mecanismo de ação	Referencia
Carne Vermelha e Processada	HCAAs	Carcinógenos gastrointestinais conhecidos em modelos animais	CROSS et al., 2010; TAKACHI et al.,2011 Alaejos et al., 2011, Alomirah et al., 2011 PUANGSOMBAT, 2010 SOUSA (2010)
Carne Vermelha e Processada	PAHs	Carcinógenos gastrointestinais conhecidos em modelos animais	Cross et al., 2010; R Takachi,2011 Alaejos et al., 2011, Alomirah et al., 2011 ALAEJOS (2011) TAKACHI, 2011
Carne Vermelha e Processada	Ferro Heme	Dano oxidativo ao DNA Formação endógena de NOCs (pró-oxidantes) O ferro heme pode promover a carcinogênese aumentando a proliferação celular na mucosa, através da lipoperoxidação. Formação de produtos de peroxidação lipídica (LPOs) e compostos N-nitroso (NOCs) no intestino Indução de lesões pré-cancerosas Acelera o crescimento das células cancerígenas do colo através da produção de radicais reativos de oxigênio	BOUVARD et al.,2015; SAUNDERS et al.,1995 IJSSENNAGGER et al., 2012 HEMERYCK, 2016 Kuhnle e Bingham (2007) Kuhnle et al. (2007) Lee, Kim, Kang e Kim (2006) DEMEYER, 2008 TAKACHI (2011)
Carne Processada (maioria)	Gordura	Formação de ácidos biliares secundários (considerados irritantes do colo e têm efeitos hiperproliferativos eles promovem a carcinogênese do colo em vários modelos animais e são elevados em amostras de fezes de	CROSS et al., 2010; NAGENGAST et al.,1995; SAUNDERS et

populações em risco de câncer)
 Formação ácidos graxos livres no lúmen do colo, o que danifica o epitélio e aumenta a proliferação epitelial.
 Resistência à insulina ou ácidos biliares fecais
 Peroxidação lipídica (LPOs) formação de diferentes (altamente) reativos epóxidos eletrofílicos e aldeídos.
 Efeitos citotóxicos e genotóxicos
 Adutos de DNA

al.,1995; CRYAN, et al., 2012; SANTARELLI et al., 2018
 ALAEJOS (2011)
 HEMERYCK, 2016
 TAKACHI (2011)

Carne Vermelha e Processada	NOCS	Carcinógenos multi-locais Adutos de DNA devido às suas propriedades alquilantes	BOUVARD et al.,2015 KASSIER, 2016 HEMERYCK, 2016 TAKACHI (2011) SAUNDERS,1995
Carne processada	Nitrato e Nitritos (adicionado durante processamento)	NOCs Endógenos e exógenos Nitrosação pode aumentar a toxicidade do heme em produtos curados.	CROSS et al., 2010 PEGG et al., 2000 ALAEJOS (2011) KASSIER, 2016 CHENNI, 2013
Carne Vermelha e Processada	Adutos de DNA	Em níveis elevados estão associados a diversos tipos de câncer Pro-mutagênico	LE LEU et al., 2015 ,LEWIN et al., 2006 KASSIER, 2016 HEMERYCK, 2016

2.4.1. A importância da carne na dieta

As proteínas da carne vermelha distinguem-se pela sua riqueza em todos os aminoácidos essenciais, mas poucos dados estão disponíveis sobre as respostas fisiológicas do nosso corpo a diferentes tipos de proteína na dieta. Um estudo anterior indicou que a substituição de carne vermelha por outras fontes de proteína saudável, como nozes, soja, peixe ou frango, diminuiu a incidência de doenças cardiovasculares e CCR. No entanto, o mecanismo subjacente para isso não é claro (ZHU, 2016).

Apesar disso, a importância do ferro heme da carne na dieta não pode ser subestimada. Estudos estimam que, nas sociedades ocidentais, o ferro derivado de fontes de heme, como a mioglobina e a hemoglobina, forma dois terços das reservas totais de ferro de uma pessoa comum, apesar de constituírem apenas um terço do ferro efetivamente ingerido. Isso provavelmente explica por que os vegetarianos são mais propensos à deficiência de ferro do que aqueles que consomem regularmente carne vermelha (GIBSON, 2003).

Cessar completamente a ingestão de carne, principalmente sem nenhum contato com um nutricionista ou suplemento é extremamente danoso. A carne exerce um papel crucial na evolução humana e é um componente importante de uma dieta saudável e equilibrada, devido à sua alta abundância de proteínas, ácidos graxos, minerais e vitaminas (ZHU, 2016).

O consumo diminuído de carne bovina pode estar associado à menor ingestão de proteínas e micronutrientes. Isso pode ser um problema para as crianças que precisam de ingestão adequada de proteína e zinco para o crescimento (LIFSHITZ et al, 2008). A ingestão de zinco varia de acordo com a idade e a etnia, e os adolescentes estão entre os grupos com maior risco de deficiência de zinco (BRIEFEL et al., 2000).

A carne também é uma rica fonte de vitamina B12, que desempenha um papel fundamental na função do sistema nervoso e no sangue. Embora mais comum em

adultos do que em crianças ou adolescentes (Allen, 2009), a deficiência de vitamina B12 está associada à baixa ingestão de alimentos de origem animal (ALLEN, 2008), uma vez que estes são a principal fonte alimentar (O'NEIL, 2010). O ferro presente na dieta também é importante no crescimento e desenvolvimento em crianças (BRIEFEL et al., 2004) e na prevenção da anemia por deficiência de ferro (*Centers for Disease Control and Prevention, 2002*). A deficiência progressiva de ferro leva à anemia a qual está por sua vez associada com deficiências de desempenho físico, desenvolvimento cognitivo e psicomotor, função imune, e eficiência reprodutiva (*World Health Organization, 2001, O'NEIL, 2010*).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelo exposto nesta revisão, existem dados epidemiológicos e mecanismos potenciais que indicariam uma correlação positiva entre o consumo de carne vermelha e câncer colorretal. Mesmo tendo compostos com benefícios nutricionais, o consumo excessivo de carne, como por exemplo o definido pelo WCRF/IARC de 100 g/dia de carne vermelha e 50g/ dia de carne processada, pode resultar em uma dieta não balanceada e assim, aumentar o risco de se desenvolver CCR. Ferro heme, produtos de oxidação lipídica, NOCs promovem o desenvolvimento de CCR quando há uma dieta não balanceada e com baixo teor de fibras.

Entretanto, para o consumo de carne vermelha e processada ser considerado o principal responsável por esta doença, sua incidência entre vegetarianos deveria ser significativamente menor. Além disso, os altos números de incidência de desenvolvimento de CCR deveriam se manter quando retirados os outros fatores de risco (obesidade, sedentarismo, idade...). Como os resultados encontrados variam, a relação carne vermelha x CCR parece ser mais complexa e multifatorial, e não apenas dependente do consumo de carne na composição da dieta. Aparentemente, as associações também dependem de predisposições genéticas individuais, hábitos alimentares, obesidade, estilo de vida, entre outros.

5. REFERENCIAS:

ABID, Z.; CROSS, A. J.; SINHA, R. Meat, dairy, and cancer 1–4. v. 100, p. 386–393, 2014. IARC. Join a sponsored walk in your Breast Cancer 2010 Report. **Wcrf**, p. 33, 2010.

ALAEJOS, M. S.; AFONSO, A. M. Factors That Affect the Content of Heterocyclic Aromatic Amines in Foods. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 10, n. 2, p. 52–108, 2011.

ALEXANDER, D. D. et al. Processed meat and colorectal cancer: A quantitative review of prospective epidemiologic studies. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 5, p. 328–341, 2010.

ALOMIRAH, H. et al. Concentrations and dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) from grilled and smoked foods. **Food Control**, v. 22, n. 12, p. 2028–2035, 2011.

ANGELO, S. N. et al. Dietary risk factors for colorectal cancer in Brazil: A case control study. **Nutrition Journal**, v. 15, n. 1, p. 2–5, 2016.

AUNE, D. et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. **Cancer Causes & Control**, v. 24, n. 4, p. 611–627, 2013.

BASTIDE, N. M.; PIERRE, F. H. F.; 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**, v. 4, n. 2, p. 177–184, 2011.

BOUVARD, V. et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. **The Lancet. Oncology**, v. 16, n. 16, p. 1599–1600, 2015.

CHENNI, F. Z. et al. Heme-induced biomarkers associated with red meat promotion of colon cancer are not modulated by the intake of nitrite. **Nutrition and Cancer**, v. 65, n. 2, p. 227–233, 2013.

HHS Public Access. v. 385, n. 9974, p. 1183–1189, 2015.

- CALLE, E. E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 8, p. 579–591, 2004.
- CHAN, D. S. M. et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. **PLoS ONE**, v. 6, n. 6, 2011.
- CHAO, A. et al. Meat Consumption and Risk of Colorectal Cancer. v. 293, n. 2, 2016.
- CROSS, A. J. et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. **Cancer Res.**, v. 70, n. 6, p. 2406–2414, 2010.
- CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 701–712, 2012.
- DANIEL, C. R. et al. Trends in meat consumption in the United States. **Public Health and Nutrition**, v. 14, n. 4, p. 575–583, 2011.
- DEMEYER, D.; HONIKEL, K.; DE SMET, S. The World Cancer Research Fund report 2007: A challenge for the meat processing industry. **Meat Science**, v. 80, n. 4, p. 953–959, 2008.
- EGEBERG, R. et al. Associations between Red Meat and Risks for Colon and Rectal Cancer Depend on the Type of Red Meat Consumed. **Journal of Nutrition**, v. 143, n. 4, p. 464–472, 2013.
- ESKANDARI, M. H. et al. New composite nitrite-free and low-nitrite meat-curing systems using natural colorants. **Food Science & Nutrition**, v. 1, n. 5, p. 392–401, 2013.
- FANTINI, A. P. et al. Disponibilidade de ferro em misturas de alimentos com adição de alimentos com alto teor de vitamina C e de cisteína. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 28, n. 2, p. 435–439, 2008.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. **International Journal of Cancer**, p. n/a-n/a, 2014.

FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations Statistics Division). Food balance. 2015. http://faostat3.fao.org/browse/FB/*/E (accessed July 9, 2015).

FUNG, T. T. et al. The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer 1 – 3. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 92, n. 4, p. 1429–1435, 2010.

GAY, L. J. et al. Dietary, lifestyle and clinicopathological factors associated with APC mutations and promoter methylation in colorectal cancers from the EPIC-Norfolk study. **Journal of Pathology**, v. 228, n. 3, p. 405–415, 2012.

GIBSON, S.; ASHWELL, M. The association between red and processed meat consumption and iron intakes and status among British adults. **Public health nutrition**, v. 6, n. 4, p. 341–50, 2003.

GONZALEZ, C. A et al. Diet and Cancer Prevention: Where We Are, Where We Are Going. **Nutrition and Cancer**, v. 56, n 2, p225-231,2009

Jeongseon, A. M. J. et al. Vegetarianism, low meat consumption and the risk of colorectal cancer in a population based cohort study. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 13484, 2015.

GRAHAM, J. M.; SCHWARTZ, C. E. MED12 related disorders. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 161, n. 11, p. 2734–2740, 2013.

HEMERYCK, L. Y. et al. In vitro DNA adduct profiling to mechanistically link red meat consumption to colon cancer promotion. **Toxicol. Res.**, v. 5, n. 5, p. 1346–1358, 2016.

HILL, J. O. et al. Obesity and the environment: Where do we go from here? **Science**, v. 299, n. 5608, p. 853–855, 2003. HOPPE, M. et al. Heme iron-based dietary intervention for improvement of iron status in young women. **Nutrition**, v. 29, n. 1, p. 89–95, 2013.

IJSSENNAGGER, N. et al. Dietary Heme Alters Microbiota and Mucosa of Mouse Colon without Functional Changes in Host-Microbe Cross-Talk. **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, 2012.

KASSIER, S. M. Colon cancer and the consumption of red and processed meat: An association that is medium, rare or well done? **South African Journal of Clinical Nutrition**, v. 29, n. 4, p. 145–149, 2016.

KEY, T. J. et al. Mortality in British vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 1960, n. 1, p. 1–4, 2009.

KIM, J.; PARK, S.; NAM, B.-H. The risk of colorectal cancer is associated with the frequency of meat consumption in a population-based cohort in Korea. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, v. 12, n. 9, p. 2371–6, 2011.

LE LEU, R. K. et al. Butyrylated starch intake can prevent red meat-induced O6-methyl-2-deoxyguanosine adducts in human rectal tissue: A randomised clinical trial. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 2, p. 220–230, 2015.

LEVINE, M. E. et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. **Cell Metabolism**, v. 19, n. 3, p. 407–417, 2014.

LEWIN, M. H. et al. Red meat enhances the colonic formation of the DNA adduct O6-carboxymethyl guanine: Implications for colorectal cancer risk. **Cancer Research**, v. 66, n. 3, p. 1859–1865, 2006.

MICHA, R. et al. Unprocessed Red and Processed Meats and Risk of Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes – An Updated Review of the Evidence. **Clinical Nutrition**, v. 14, n. 6, p. 515–524, 2012.

NIH - National Cancer Institute. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/colorectal/patient/colon-treatment-pdq>> Acesso em 01.Abril. 2018 07:50am

NORAT, T. et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 12, p. 906–916, 2005.

OBA, S. et al. The relationship between the consumption of meat, fat, and coffee and the risk of colon cancer: A prospective study in Japan. **Cancer Letters**, v. 244, n. 2, p. 260–267, 2006.

OLLBERDING, N. et al. Meat Consumption, Heterocyclic Amines and Colorectal Cancer Risk: the multiethnic cohort study. **International Journal of Cancer**, v. 131, n. 7, p. 2–4, 2013.

OMS – Organização mundial de saúde. Apresenta informações científicas oferecidos pela OMS(WHO). Disponível em: <<http://www.who.int/features/qa/cancer-red-meat/es/>>. Acesso em: 15.MAR-2018

O'NEIL, C. E. et al. Nutrient contribution of total and lean beef in diets of US children and adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. **Meat Science**, v. 87, n. 3, p. 250–256, 2011.

ORLICH, M. J.; FRASER, G. E. Vegetarian diets in the Adventist Health Study 2: a review of initial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, p. 2–7, 2014.

ORLICH, M. J. et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 5, p. 767–776, 2015.

PAN, A. et al. Red meat consumption and mortality: Results from 2 prospective cohort studies. **Archives of Internal Medicine**, v. 172, n. 7, p. 555–563, 2012.

PARR, C. L. et al. Meat intake, cooking methods and risk of proximal colon, distal colon and rectal cancer: The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) cohort study. **International Journal of Cancer**, v. 133, n. 5, p. 1153–1163, 2013.

PAULISTA, U. E.; BOTUCATU, C. D. E.; MADEIRA, L. A. Esqueléticas De Frangos De Corte Criados Nos Sistemas Confinado E Semi-Confinado Esqueléticas De Frangos De Corte Criados. 2005.

PHAM, N. M. et al. Meat consumption and colorectal cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 44, n. 7, p. 641–650, 2014.

PIERRE, F. H. F. et al. Calcium and α -tocopherol suppress cured-meat promotion of chemically induced colon carcinogenesis in rats and reduce associated biomarkers in human volunteers. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 98, n. 5, p. 1255–1262, 2013.

PUANGSOMBAT, K. et al. Heterocyclic amine content in commercial ready to eat meat products. **Meat Science**, v. 88, n. 2, p. 227–233, 2011.

RESEARCH, W. C. R. F. / A. I. FOR C.; PEKMEZI, D.; DEMARK-WAHNEFRIED, W. Updated evidence in support of diet and exercise interventions in cancer survivors. **Acta oncologica**, v. 50, n. 2, p. 167–178, 2011.

ROHRMANN, S. et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **BMC Medicine**, v. 11, n. 1, p. 63, 2013.

SANTARELLI, R. L.; PIERRE, F.; CORPET, D. E. Processed meat and colorectal cancer: A review of epidemiologic and experimental evidence. **Nutrition and Cancer**, v. 60, n. 2, p. 131–144, 2008.

SCHATZKIN, A. et al. Design and serendipity in establishing a large cohort with wide dietary intake distributions: The National Institutes of Health-American Association of retired persons diet and health study. **American Journal of Epidemiology**, v. 154, n. 12, p. 1119–1125, 2001.

SERBAN, D. E. Gastrointestinal cancers: Influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics. **Cancer Letters**, v. 345, n. 2, p. 258–270, 2014.

SINHA, R. et al. Meat Intake and Mortality. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 6, p. 562, 2009.

SINHA, R. et al. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. **Arch Intern Med**, v. 169, n. 6, p. 562–571, 2010.

SMOLISKA, K.; PALUSZKIEWICZ, P. Risk of colorectal cancer in relation to frequency and total amount of red meat consumption. Systematic review and meta-analysis. **Archives of Medical Science**, v. 6, n. 4, p. 605–610, 2010.

SUPERIOR HEALTH COUNCIL BELGIUM. Red meat, processed red meats and the prevention of colorectal cancer. Publication of the Superior Health Council No. 8858. n. 8858, p. 1–98, 2013.

TAKACHI PHD, R. et al. Red meat intake may increase the risk of colon cancer in Japanese, a population with relatively low red meat consumption. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 20, n. 4, p. 603–612, 2011.

SMOLIŃSKA K, PALUSZKIEWICZ P. Risk of colorectal cancer in relation to frequency and total amount of red meat consumption. Systematic review and meta-analysis. **Archives of Medical Science**, v. 6, n. 4, p. 605–610, 2010.

WANG, Q. et al. Akkermansia muciniphila May Determine Chondroitin Sulfate Ameliorating or Aggravating Osteoarthritis. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. OCT, p. 1–6, 2017. WANG, T. et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. **ISME Journal**, v. 6, n. 2, p. 320–329, 2012.

WEST, A. R.; OATES, P. S. Mechanisms of heme iron absorption: Current questions and controversies. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 26, p. 4101–4110, 2008.

WHO - Processed meats rank alongside smoking as cancer causes – WHO <<https://www.theguardian.com/society/2015/oct/26/bacon-ham-sausages-processed-meats-cancer-risk-smoking-says-who>> Acessado 15-março-2018

WIE, G.-A. et al. Red meat consumption is associated with an increased overall cancer risk: a prospective cohort study in Korea. **British Journal of Nutrition**, v. 112, n. 2, p. 238–247, 2014.

WCRF / IARC
Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.

Washington DC: IARC, 2007

WCRF / IARC. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2017. Disponível em: wcrf.org/colorectal-cancer-2017. Todos os reportes da CUP estão disponíveis em wcrf.org/cupreports

WCRF / IARC. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011. Todos os reportes da CUP estão disponíveis em wcrf.org/cupreports

WORLD HEALTH ORGANIZATION. IARC Monographs evaluate consumption of red meat and processed meat and cancer risk. **International Agency of Research on Cancer**, n. October, p. 1–2, 2015.

ZHU, Y. et al. Intake of meat proteins substantially increased the relative abundance of genus *Lactobacillus* in rat feces. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, 2016.

ZHANG, J. et al. Trends in mortality from cancers of the breast, colon, prostate, esophagus, and stomach in East Asia: Role of nutrition transition. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 21, n. 5, p. 480–489, 2012.

Apêndice:

Critério para classificar evidencia:

Convincente (forte evidencia): O julgamento da evidencia é forte o suficiente para apoiar uma convincente relação causal, o que justifica as recomendações para diminuir as incidências de câncer.

Provável (forte evidencia): O julgamento da evidencia é forte o suficiente para apoiar uma provável relação causal

Limitada (sugestão): O julgamento da evidencia é muito limitada para permitir uma relação causal provável ou convincente, mas apenas uma sugestão em direção ao efeito.

Limitada (sem conclusão): Evidencia é tão limitada que nenhuma conclusão por ser feita