

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

NITROSAMINAS E CÂNCER: EFEITOS BIOLÓGICOS DA CARNE CURADA

Mônica Adriana Silveira

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a): Prof. Dr. João Paulo Fabi

São Paulo

2019

SUMÁRIO

| | Pág. |
|-----------------------------|------|
| | |
| Lista de Abreviaturas | 1 |
| | |
| RESUMO | 2 |
| | |
| 1. INTRODUÇÃO | 3 |
| | |
| 2. OBJETIVOS | 5 |
| | |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS | 6 |
| | |
| 4. RESULTADOS | 7 |
| | |
| 5. DISCUSSÃO | 7 |
| | |
| 6. CONCLUSÃO | 8 |
| | |
| 7. BIBLIOGRAFIA | 8 |
| | |
| 8. ANEXOS | 12 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|--------|--|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| APC | Adenomatous Polyposis Coli |
| DCC | Deleted in colon câncer |
| TP53 | Gene supressor tumoral p53 |
| KRAS | Proteína K-ras |
| CCR | Câncer colorretal |

RESUMO

SILVEIRA, M. A. **Nitrosaminas e câncer: efeitos biológicos da carne curada.**

2019 09. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: Nitrosaminas, Cura da carne, Câncer, Embutidos.

INTRODUÇÃO: Os alimentos de consumo rápido, dentre eles os “embutidos”, têm facilitado o cotidiano de muitas pessoas, uma vez que se encontram semi-prontos ou até prontos. São formados por carnes processadas e curadas, trazendo melhor qualidade sensorial e durabilidade. Na “cura da carne”, onde se é feito o processo de conservação do produto cárneo por adição de sal, são adicionados principalmente fixadores de cor (conhecidos como nitratos e/ou nitritos). Durante o processo de cura ocorre a formação de compostos carcinogênicos conhecidos como nitrosaminas, que são originados por formação endógena a partir da reação de nitritos com aminas secundárias (presentes na carne). Essas nitrosaminas, quando ingeridas, podem formar adutos com o DNA de células intestinais fazendo com que, possivelmente, ocorram mutações genéticas. As mutações genéticas se instalam em oncogenes, tendo o início do câncer. **OBJETIVO:** Demonstrar a formação de nitrosaminas no processo da cura da carne, estudar a influência das nitrosaminas no desenvolvimento de câncer, e analisar quais são os tipos de cânceres influenciados pelas mesmas. **MATERIAL E MÉTODOS:** Revisão

bibliográfica com base em material científico já publicado sobre o tema escolhido, dos últimos 20 anos. Pesquisas em bases de dados científicas PubMed, ISI Web of Science, etc como também em revistas digitais como as do grupo Nature e Science; utilizar-se-ão as palavras-chave “nitrosamines”, “cancer”, “meat”, “curing”, “sodium nitrate” e “sodium nitrite” e sua tradução em português.

RESULTADOS: Foram analisados 22 artigos que contemplavam o tema do TCC, envolvendo as nitrosaminas, carnes curadas e o surgimento de câncer colorretal.

CONCLUSÃO: Existem quantidades máximas permitidas de adição dos sais de nitrito e nitrato, na tentativa de evitar o excesso de formação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas. Só que não há uma forma de controlar o tanto que a pessoa consome de embutidos, portanto a OMS apenas pede para que se evite ingerir embutidos. Pode-se também adicionar antioxidantes, como ácido ascórbico e eritórbito para reduzir as nitrosaminas formadas.

1. INTRODUÇÃO

A possível facilidade em encontrar alimentos semi-prontos para consumo no mercado é um dos grandes atrativos da carne processada. Muitos desses produtos passaram pelo processo de cura da carne o que faz com que os mesmos tenham prazo de validade maior que as carnes frescas, além de possuírem uma praticidade de preparação e características sensoriais únicas. Hoje em dia, vêm sendo identificado que produtos cárneos curados podem conter grandes

quantidades de compostos cancerígenos originados do processo de cura. A associação da ingestão dessas substâncias com o surgimento do câncer (principalmente câncer de cólon e estômago) vem preocupando cada vez mais os cientistas e a comunidade médica, tendo sido a carne curada colocada na categoria de “compostos cancerígenos” pela Organização Mundial da Saúde no ano de 2015.

Atualmente aumentaram os casos de doenças crônicas não transmissíveis, entre diversos fatores que as causam, o estilo de alimentação influencia no desenvolvimento dessas doenças. Com o estado atual da sociedade, na qual todos levam uma vida muito intensa, sem muito tempo para cozinhar, fazendo a maior parte das refeições fora de casa, comer de maneira saudável fica cada vez mais difícil. Os famosos alimentos rápidos, dentre eles os “embutidos”, têm facilitado o cotidiano de muitas pessoas, uma vez que se encontram semi-prontos ou até prontos. Os embutidos são formados por carnes processadas e curadas, o que faz com que as qualidades sensoriais sejam alteradas de forma persistente e com alta aceitabilidade (OLIVEIRA, 2014). Esses produtos são constituídos a base de carne bovina, suína ou de aves, picada ou moída, emulsionada ou não, e que são embutidos sob pressão em um recipiente envoltório, de origem orgânica ou inorgânica (IAMARINO, 2015). Esses alimentos também trazem o diferencial de possuírem um prazo de validade maior do que as carnes frescas devido ao processo de cura e ao uso de outros tipos de conservantes.

O desenvolvimento dos mesmos foi um grande avanço para a sociedade, visto que a cura da carne propiciou a conservação dos produtos cárneos por muito mais tempo sem o uso de refrigeração e sem que se desenvolvesse microrganismos patogênicos, como por exemplo os *Clostridium botulinum* que, além de causarem a deterioração da carne, podem ser muito nocivos para a saúde humana. Para isso, desenvolveu-se o processo chamado de “cura da carne”, onde se é feito o processo de conservação do produto cárneo por adição de sal, compostos fixadores de cor (conhecidos como nitratos e/ou nitritos), açúcar e condimentos. Esse processo não só aumenta a durabilidade da carne/embutidos como também gera a melhora de propriedades sensoriais como cor, sabor e aroma (ROÇA, 2016).

Um grande problema que se tem registrado, é que durante o processo de cura ocorre a formação de compostos carcinogênicos conhecidos como nitrosaminas, que são originados a partir da reação de nitritos com aminas secundárias, principalmente presentes nas proteínas da carne (ROÇA, 2016). As nitrosaminas, quando ingeridas, podem formar adutos com o DNA de células intestinais fazendo com que, possivelmente, ocorram mutações genéticas. Caso as mutações genéticas se instalem em oncogenes e/ou genes supressores de tumor, têm-se o início do câncer, que tem como principal característica eventos de sinalização para o aumento da síntese de DNA e da própria proliferação celular (ZANDONAI, 2012). É notável que a associação de alimentação fora do padrão saudável na cultura geral, têm a relação apenas com alimentos ricos em carboidratos e

gorduras advindas de frituras. Muitas vezes retiram-se esses alimentos da dieta, mas mantêm outros alimentos que também estão muito associados ao aumento de colesterol, glicemia e risco de obesidade, portanto também nocivos à saúde (CRISTOFOLETTI, 2013). Esses alimentos nada mais são que os embutidos, citados anteriormente, ricos em gorduras e sódio, e que estão amplamente associados ao desenvolvimento de cânceres, principalmente no trato gastrointestinal (FERRUCCI, 2012).

2. OBJETIVO(S)

Este projeto de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) teve como objetivos demonstrar a formação de nitrosaminas no processo da cura da carne. Além disso, estudou-se como as nitrosaminas influenciam no desenvolvimento de alguns tipos de câncer e quais são os tipos de cânceres nos quais se suspeita que as nitrosaminas tenham grande influência.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O TCC foi desenvolvido em forma de revisão bibliográfica com base em material científico já publicado sobre o tema escolhido, disponíveis na língua inglesa ou portuguesa nos últimos 20 anos (2000-2019). As pesquisas foram realizadas em bases de dados científicas *PubMed*, *ISI Web of Science*, *SciFinder*, *SciELO*, como também em revistas digitais como as do grupo Nature e Science. Foram utilizadas

as palavras-chave “nitrosamines”, “cancer”, “meat”, “curing”, “sodium nitrate” e “sodium nitrite” e sua tradução em português.

Foram escolhidos os materiais com base no título e disponibilidade de acesso na rede da Universidade de São Paulo, e assim selecionados os que tiveram maior interação com o tema proposto através da leitura completa dos manuscritos. Seguindo esses parâmetros, foram encontrados 1653 artigos científicos relacionados ao tema de pesquisa, onde 22 deles foram escolhidos como possuindo as informações mais relevantes e estão apresentados no presente trabalho.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise de 22 artigos científicos que se enquadraram nos parâmetros de busca pertinentes ao projeto em questão resultou no agrupamento das informações que serão relatadas a seguir.

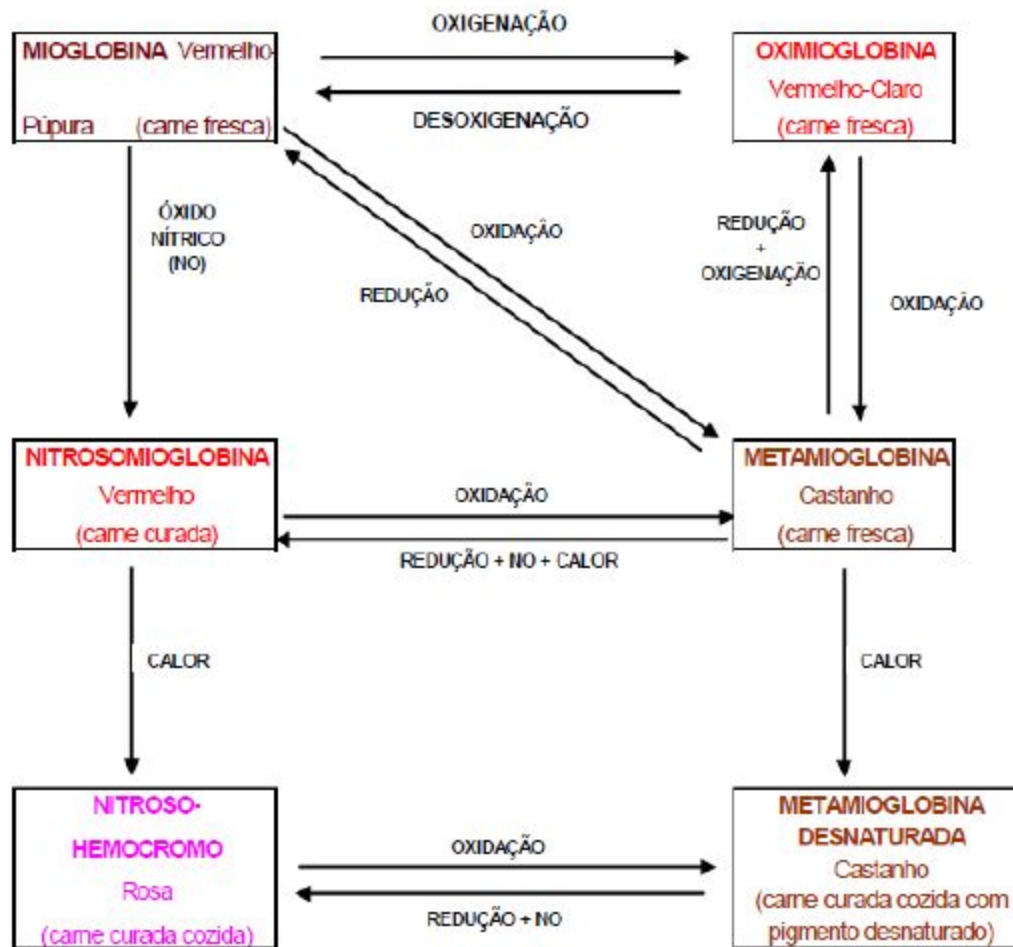
5.1 Nitratos e nitritos

Sabe-se que tanto o nitrato como o nitrito são aditivos adicionados intencionalmente, onde os mesmos têm qualidade e função reguladas pela ANVISA. Apesar de desempenharem diversas funções sensoriais, são importantes para a inibição do crescimento do *Clostridium botulinum*, bactéria que produz toxina causadora do botulismo. A legislação atual brasileira (Portaria nº 1.004/ANVISA/Ministério da Saúde de 1998) define os limites máximos de 0,015

g/100 g e 0,03 g/100 g, para nitrito e nitrato de sódio como conservantes (em carnes e produtos cárneos), respectivamente.

Em relação ao processo de cura da carne, os nitratos podem ser transformados em nitritos por bactérias (*Achromobacter*, *Micrococcus*, *Lactobacillus* ou *Staphylococcus*) presentes no momento da fermentação de alguns tipos de embutidos. Depois que ocorre a redução de nitrato a nitrito em meio ácido, uma parte do nitrito está na forma de ácido nitroso que fica em equilíbrio com as suas formas reduzidas. O ácido nitroso pode formar o radical nitroso ($\text{NO}\bullet$) que reage rapidamente com a mioglobina, fazendo com que se tenha a formação de nitrosilmioglobina, de coloração rósea mas ainda instável. Após a cocção, a nitrosilmioglobina é desnaturada formando o nitrosilhemocromo, de coloração rósea persistente e estável. O radical nitroso em excesso pode reagir com as aminas secundárias presentes nas proteínas da carne (reação de nitrosação), dando origem a compostos orgânicos conhecidos como N-nitrosaminas.

Figura 1: Esquema da transformação da mioglobina



Fonte: ALCANTARA, 2012.

5.2. N-nitrosaminas

A nitrosaminas têm a capacidade de gerar um cátion nitrogênio, que se absorvido pelos enterócitos podem reagir com o DNA, formando adutos e podendo provocar mutações pontuais no DNA (CARTAXO, 2015). Possíveis modificações em métodos de conservação e armazenamento poderiam eliminar ou reduzir os níveis

de N-nitrosaminas, incorporando inibidores da reação de nitrosação (ácido ascórbico ou tocoferol) no processo. O ácido ascórbico é o agente inibidor de nitrosação mais efetivo, reagindo rapidamente com radical nitroso formando ácido deidroascórbico e óxido nítrico, o qual não é um agente nitrosante (DUTRA,2007).

O nitrato depois do processo de digestão é eliminado pela urina e o restante resulta na produção da saliva, não se acumulando no organismo. Já o nitrito se acumula no organismo, reagindo quimicamente com as aminas e as amidas fisiológicas, dando origem aos compostos N-nitrosaminas endógenos ao corpo humano, sendo um processo reversível (FRATUCCI, 2017).

O nitrito, quando consumido de maneira excessiva, combina-se com a hemoglobina, e através de uma reação de oxidação pode resultar em redução no transporte de oxigênio para os tecidos. De acordo com peritos em Aditivos Alimentares (*JECFA - Joint Expert Committee on Food Additives*) do comitê *Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO)*, o limite de ingestão diária aceitável (IDA) para o nitrito é de 0 -0,07 mg kg⁻¹ de massa corpórea (LÍRIO, 2017). Os nitritos também se transformam em óxido nítrico através da catálise do ácido gástrico, e então o mesmo age como agente nitrosante de aminas e amidas. A partir dessa reação de nitrosação das aminas presentes nos alimentos, formam-se as nitrosaminas (essa ativação metabólica é necessária para que as mesmas exerçam ação mutagênica e carcinogênica). Esse processo de nitrosação é muito favorecido em pH ácido (pH ótimo entre 2 e 4) em ambiente favorável encontrado no estômago. Portanto, as N-nitrosaminas

também são formadas pelo excesso de nitrito que se acumula no estômago (ZANDONAI et al., 2012).

É importante ressaltar que o método de cozimento, concentração de precursores de nitrosaminas, umidade, temperatura e tempo de fritura, podem interferir na concentração de compostos N-nitrosos nos alimentos (IAMARINO, 2015). Desde 1967 as nitrosaminas são conhecidas como precursoras cancerígenas esofágicas, sendo absorvidas pelo TGI e pela pele, de forma mais lenta. Em situações nas quais já é pré-existente a inflamação crônica (como condições pré-cancerosas), tem-se a superprodução dos agentes nitrosantes. Alguns estudos já demonstraram que ao ingerir carne vermelha tem-se uma dose X resposta consistente na formação endógena de agentes nitrosantes, tendo sido realizado em experimentos com amostras fecais. Verificou-se que se o consumo diário de nitrosaminas por pessoa chega a 1 µg, o valor encontrado nas fezes poderia estar próximo a 0 para alguns indivíduos mas maior em pessoas que possuíam dieta rica em carne.

5.3. N-nitrosaminas e o câncer

O processo de indução de tumores pode ocorrer em diferentes órgãos, dependendo assim, da estrutura química da N-nitrosamina, da dose, da via de exposição e da espécie animal. Essas nitrosaminas presentes na carne podem promover o aumento da síntese de DNA e a proliferação celular de duas maneiras. A primeira delas é através de mutações pontuais no DNA, como já explicado

anteriormente, ou ainda através de danos celulares causados devido ao surgimento de radicais livres e produção de aminas heterocíclicas que podem promover o desenvolvimento do câncer (ZANDONAI et al., 2012). O Departamento de Saúde dos Estados Unidos considera a existência de uma associação de risco moderadamente consistente entre o consumo de carnes processadas e o câncer de cólon. O aumento do risco do câncer de estômago com o consumo de compostos nitrosos está associado ao aumento de radicais livres, que causam lesão celular reduzindo a produção de muco (fator de proteção à mucosa gástrica) (FRATUCCI, 2017). Foi descoberta também a possibilidade de ao ingerir nitrato seco na carne curada desenvolver de uma desordem chamada “mania” e talvez até outras desordens psiquiátricas. Realizando experimentos em ratos foi visto que, ao serem alimentados com preparações contendo nitrato, os ratos apresentaram comportamento semelhante a mania, bipolaridade e mudança na microbiota intestinal, resultando em uma preferência pelos alimentos contendo nitratos (KHAMBADKONE, 2018). Entretanto, essa relação não foi descrita em humanos.

O câncer de cólon está muito relacionado com hábitos alimentares e atividade física e o consumo de embutidos em excesso está associado ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer colorretal. Algumas pesquisas demonstram que para cada porção de 50 gramas de carne processada consumida diariamente tem-se o risco de câncer colorretal aumentado em 18%. Esse risco é maior quanto maior for o consumo, assim, é recomendado menos de 500 gramas de carne

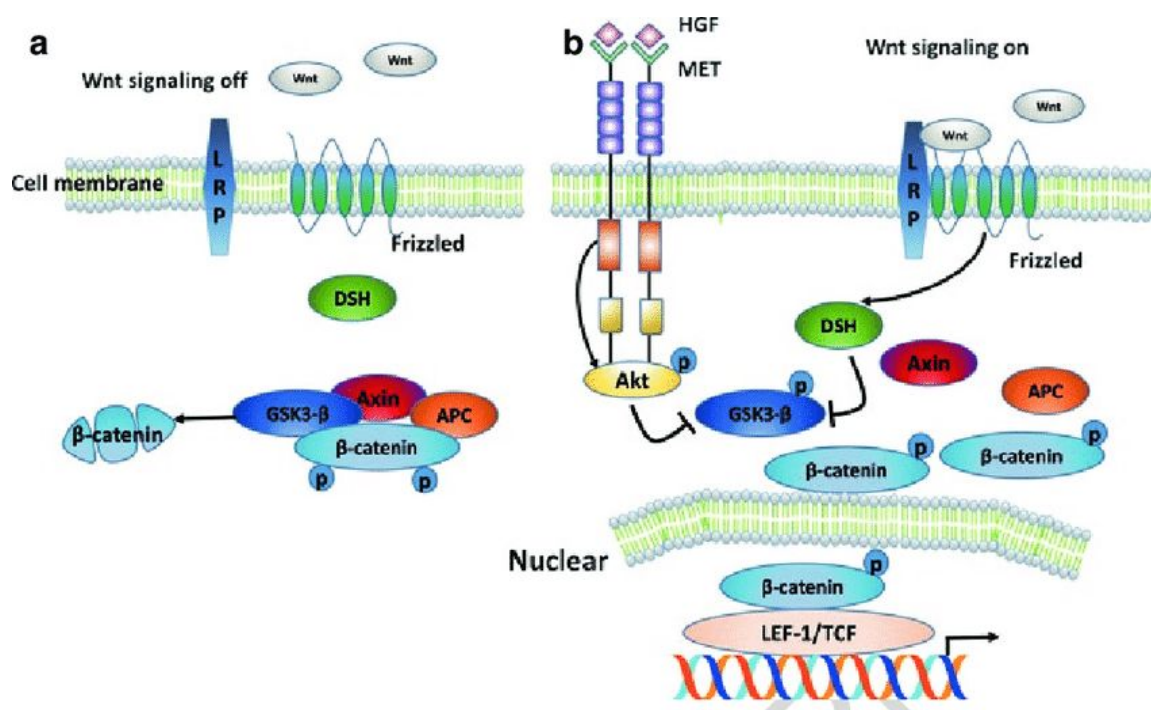
(embutidos e carne vermelha) por semana (INCA - Instituto Nacional de Câncer, Câncer de intestino - versão para Profissionais de Saúde, 2018).

O tumor do tipo “colorretal” aparece devido a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores de tumor resultante de mutação genética pontual em um desses genes ou em um conjunto deles. No desenvolvimento das neoplasias colorretais se têm uma série ordenada de eventos chamados como “Sequência de Displasia-Carcinoma” ou “Sequência de Adenoma-Carcinoma”. São necessárias mutações em pelo menos quatro a cinco genes para que haja a formação de tumores malignos. As alterações genéticas ocorrem com uma sequência preferida, porém é o acúmulo total de alterações, e não a ordem, que é responsável pelas propriedades biológicas dos tumores. Os principais fatores ambientais, que geram mudanças histopatológicas nos tumores são: invasão por patógenos, toxinas, condições de estresse, poliaminas e geração de ROS (Espécies Reativas de Oxigênio) (SILVA, 2012).

O câncer colorretal têm mutações que se acumulam em basicamente três genes supressores de tumor (APC, DCC, TP53) e o oncogene (KRAS). O APC codifica uma proteína supressora de tumor e quando existem mutações na sua sequência geram adenomas colorretais que assim evoluem para adenocarcinomas (SILVA, 2012). Em 1995, Fearon e Vogelstein descreveram que quando se têm a mutação do gene APC, ocorrem também mutações em outros genes (*k-ras*, *DCC* e o *p53*), fazendo com que cada um crie vantagem clonal seletiva, levando a progressão desde o adenoma simples até o CCR

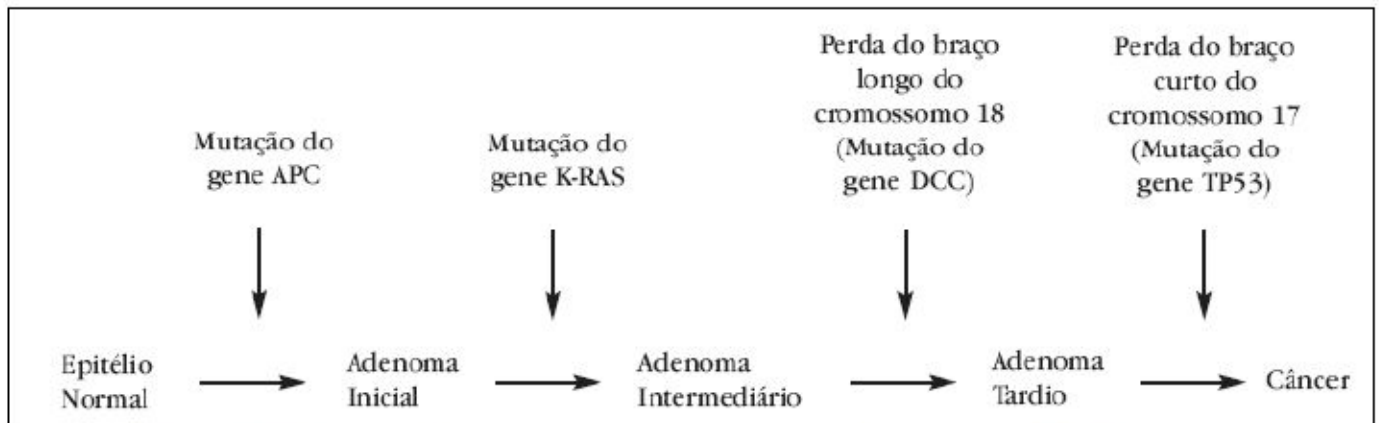
(ROSSANESE, 2012). Dessa forma, a via de patogenia que envolve mutações em APC e/ou b-catenina, acarreta no acúmulo de oncogenes, com proliferação desse epitélio intestinal local, gerando adenomas devido a perda funcional do gene APC presente no cromossomo 5q21. O APC, é produtor de proteínas que se ligam aos feixes dos microtúbulos, o que assim promove em uma situação normal a adesão e migração de células (regulando b-catenina) que age como sinalizador para o crescimento normal do epitélio do intestino. Quando se tem a perda da função do APC, resulta-se no excesso de b-catenina que gera uma ativação constante (e indevida) de vias de sinalização celular que culmina na proliferação celular exacerbada (SMITH, 2002; GRADY, 2000).

Figura 2: Sinalização do câncer de cólon.



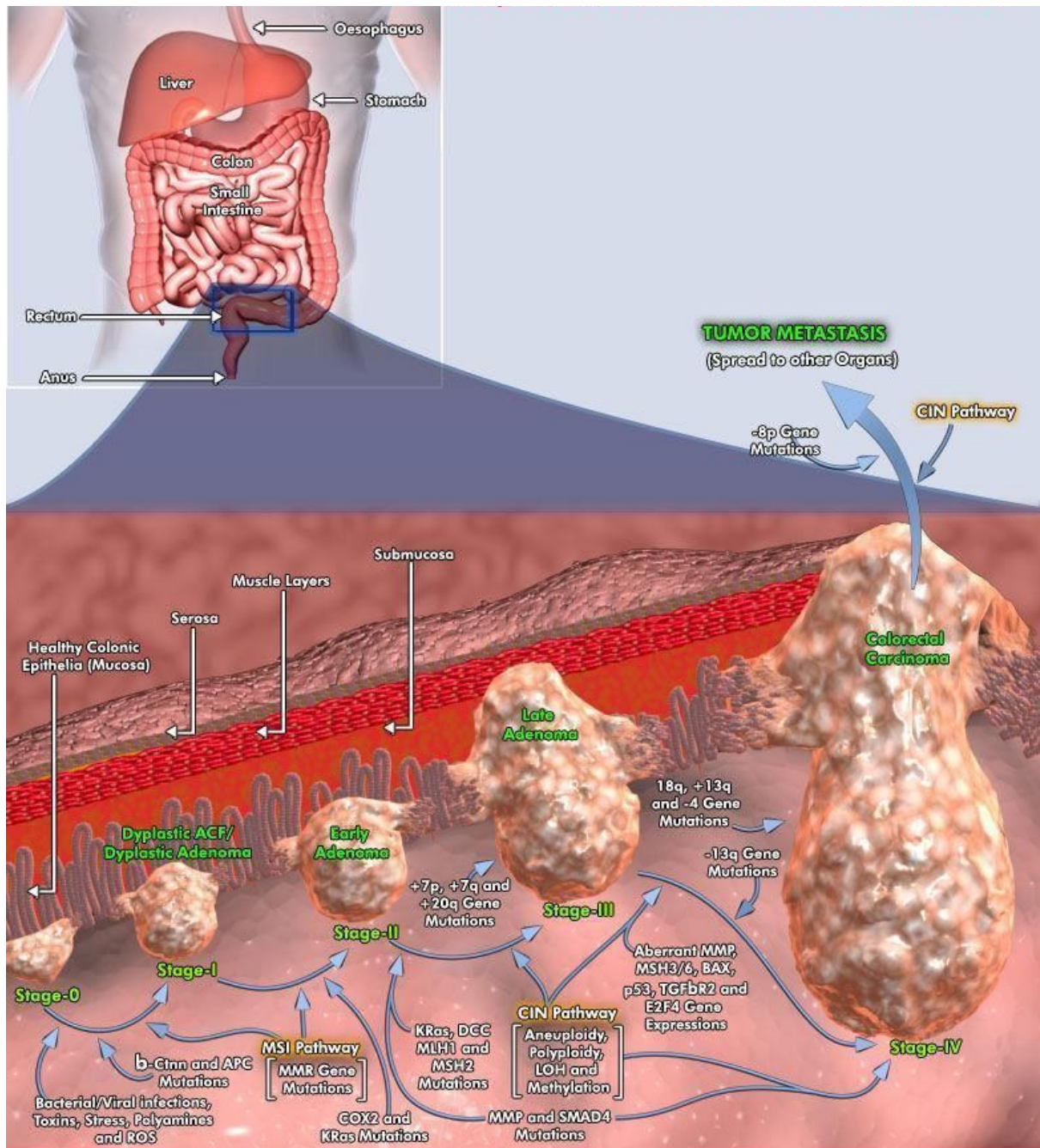
Fonte: THEWKE et al, 2017.

Figura 3: Sequência de eventos que geram a carcinogênese.



Fonte: ROSSANESE, 2012.

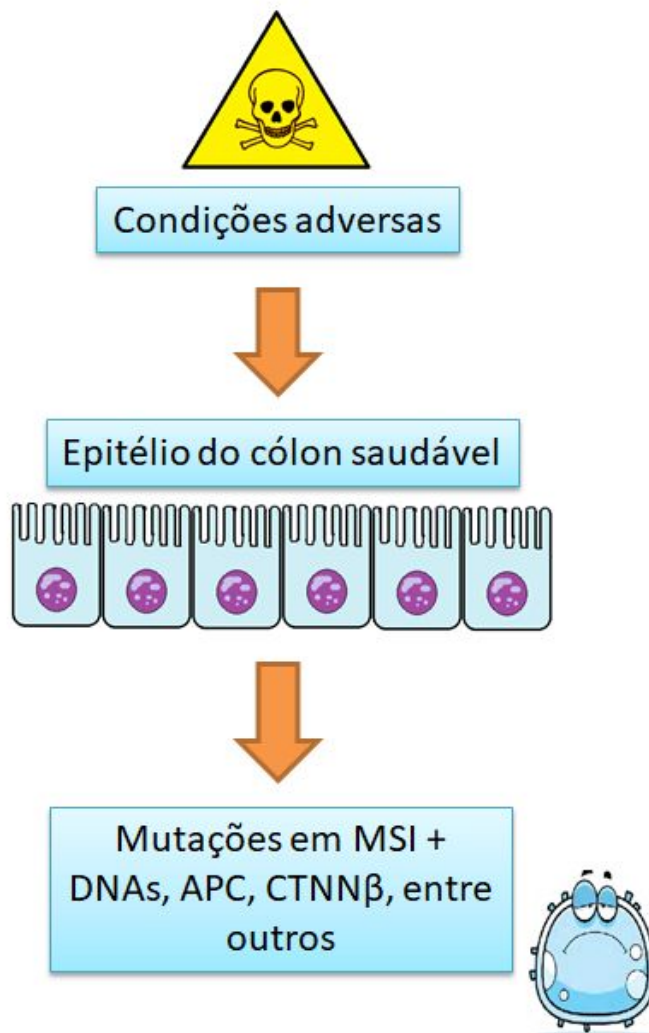
Figura 4: Desenvolvimento do Câncer de Colón.



Fonte: Qiagen

Disponível: <<https://www.qiagen.com/ae/shop/genes-and-pathways/pathway-details/?pwid=133>>. Acesso em 10 fev.2019.

Figura 5 - Surgimento de mutações no epitélio intestinal.



Fonte: SILVEIRA, 2019.

Song e colaboradores realizaram um estudo (2015) onde se demonstrou que alta ingestão de nitratos provenientes de vegetais estava associada com um fraco

mas estatisticamente significativo risco reduzido de câncer gástrico. Possivelmente isso ocorreu porque a fonte de nitratos advém de vegetais e frutas, fontes primárias de antioxidantes, como a vitamina C e carotenoides, além de fibras. Por outro lado, o consumo aumentado de nitritos e de N-nitrosodimetilamina (NDMA) parece ser um fator de risco para o CRC. Já outro estudo epidemiológico realizado por Michaud e colaboradores (2019), concluiu que o risco de desenvolvimento de CRC na categoria mais alta de consumidores de carne processadas está compreendido entre 20% e 50% em comparação com não consumidores. Foram testadas hipóteses que confirmam (i) que dietas de alto teor de gordura poderiam promover carcinogênese através da resistência à insulina ou os ácidos biliares fecais; (ii) que compostos N-nitroso cancerígenos são formados em carne e endogenamente; (iii) o ferro heme em carne vermelha pode promover carcinogênese, porque aumenta a proliferação celular na mucosa, através de lipoperoxidação e/ou citotoxicidade de água fecal (FRATUCCI, 2017).

Em outro artigo, no qual se tratava sobre "Avaliação dos níveis de nitrito em salsichas" buscou-se verificar, usando uma análise quantitativa, esses níveis e se os mesmos estavam de acordo com o estipulado pela ANVISA. Foi feita a análise de três marcas diferentes de salsichas de supermercados do município de Macaé, e realizados os experimentos laboratoriais. Conclui-se que os níveis de nitritos estavam dentro das normas e legislações vigentes, sendo que nos resultados

encontrados foram obtidos teores abaixo dos limites máximos permitidos pela Portaria nº1004/1998 da ANVISA (LÍRIO, 2017).

Nas amostras de salame, em outro experimento já registrado na literatura, foram encontrados 11,9 e 14,8 g de nitrito e nitrato de sódio para cada 100 g de produto. Já na salsicha o resultado foi 11,3 g de nitrato e 17,7 g de nitrito de sódio para 100 g de produto. Nesse caso, os resultados encontrados tanto para o salame, quanto para a salsicha ultrapassaram o limite máximo permitido. Também em outros estudos já realizados em outras regiões do país foram encontrados resultados semelhante que excedem a legislação, assim, conclui-se que é necessário melhor fiscalização na fabricação e comercialização desses produtos (ROSA, 2013).

Já em outro experimento, Sander & Schweinsberg (1972), demonstraram que as aminas e nitritos ingeridos na dieta podiam reagir *in vivo* e produzir N-nitrosaminas e N-nitrosamidas. Já Mirvish (1972) demonstrou que o ascorbato reduz a formação de tumores em animais quando seguido pela alimentação de nitritos e aminas, com a possibilidade de que os mesmos inibissem a formação de tumores *in vivo*. Assim sendo, foram associados o papel carcinogênico das nitrosaminas e o potencial antioxidante da vitamina C, sendo que algumas das associações entre câncer gástrico e padrões de dieta começaram a ser melhor compreendidas pelos cientistas (BRITTO, 1997).

CONCLUSÃO

Mesmo com todos os males causados pelos conservantes utilizados na cura da carne, usar os mesmos nestes alimentos parece ser indispensável para a produção de um produto embutido de qualidade, sem deterioração por microorganismos. Na tentativa de reduzir a quantidade de compostos cancerígenos, no caso as nitrosaminas, o governo estabelece quantidades máximas da presença de nitritos nos embutidos. Também, têm-se efetuado a adição de substâncias antioxidantes (ácido ascórbico), reduzindo assim o radical nitroso residual e inibindo a formação de nitroso-compostos. Assim, atualmente a indústria tem adicionado sais de ascorbato ou de seu isômero, o eritorbato, para diminuir a produção de nitrosaminas (GANHÃO, 2010). Mesmo assim tudo depende da quantidade também que é ingerida. A OMS preconiza a quantidade máxima de nitrito e nitrato adicionados nos embutidos, porém não preconiza o tanto que uma pessoa poderia ingerir sem ter danos, o que se diz é apenas para evitar esse tipo de alimento. Creio que para a sociedade seria muito mais benéfico a informação em quantidade, por exemplo, no máximo uma vez a cada 15 dias, que isso não causaria danos. Porém para isso, pesquisas adicionais deveriam ser realizadas.

7. BIBLIOGRAFIA

- CARTAXO, J.L.S. Riscos associados aos níveis de nitritos em alimentos: uma revisão, Farmácia do departamento de ciências farmacêuticas, Universidade Federal de Paraíba, João Pessoa, 2015.
- CRISTOFOLETTI, M.F. et al. Associação entre consumo de alimentos embutidos e obesidade em um estudo de base populacional de nipo-brasileiros. Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Arq Brasil Endocrinol Metab, 2013.
- ROSA, E. D. et al. Determinação de nitrato e nitrito em produtos cárneos, Anais do SIEPE, Universidade Federal do Pampa, v.5, n.2, 2013.
- BRITTO, A.V.D. Câncer de estômago: fatores de risco, Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. C. P. 6111, Campinas, Brasil, 1997.
- DELLAVALLE, C.T. et al. Dietary intake of nitrate and nitrite and risk of renal cell carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. British Journal of Cancer, v.108, p.205–212, 2013.
- DUTRA, C.B., RATH, S., REYES, F.G. Nitrosaminas voláteis em alimentos. Araraquara, v.18, n.1, p.111-120, 2007.
- FERRUCCI, L.M. et al. Meat consumption and the risk of incident distal colon and rectal adenoma. British Journal of Cancer, v.106, p.608 – 616, 2012.

- FRATUCCI, A.; SILVA, L.; GUEDES, M.C.S. Nitratos, nitritos e n-nitrosaminas: efeitos no organismo, FACP, Ano VI, 2017.
- GANHÃO, F.M.C. Evolução do teor de nitritos e de nitratos e da concentração de pigmentos no fiambre e na mortadela ao longo do seu processo produtivo e do seu prazo de vida útil. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2010.
- GRADY, W. , MARKOWITZ, S. Genomic instability and colorectal cancer , 2000.
- IAMARINO, L.Z. et al. Nitritos e nitratos em produtos cárneos enlatados e/ou embutidos. Gestão em Foco, Edição nº: 07, 2015.
- KHAMBADKONE, S.G. et al. Nitrated meat products are associated with mania in humans ad altered behavior and bring gene expression in rats, Molecular Psychiatry, 2018.
- LÍRIO, T.F.; BRITO, B.M.; ANTUNES, W.L. Avaliação dos níveis de nitrato em salsichas, Revista de Engenharias da Faculdade Salesiana, n. 6, p. 10-14, 2017.
- OLIVEIRA, E.M.D. Nitrato, nitrito e sorbato em produtos cárneos consumidos no Brasil. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, Araraquara, 2014.
- OLIVEIRA, M.J; ARAÚJO, W.M.C.; BORGIO, L.A. Quantificação de Nitrato e Nitrito em Linguiças do Tipo Frescal. Ciências tecnológicas dos alimentos. Campinas, v.25, p.736-742, 2005.
- ROÇA, R.O. Cura de carnes. Botucatu, Faculdade de Ciências Agrônômicas. 2016.

- ROSSANESE, L.B.Q. Estudo de mutações no gene APC em famílias com polipose adenomatosa familiar, Unicamp, Campinas, 2012.
- SILVA, W.A. Análise de mutações no gene APC de pacientes clinicamente diagnosticados com polipose adenomatosa familiar, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, FMRP/USP, 2012.
- SMITH,G. Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53—alternative genetic pathways to colorectal cancer, Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(14):9433–9438.
- THEWKE, D.P. et al. The HGF/MET Signaling and Therapeutics in Cancer, Regulation of Signal Transduction in Human Cell Research, Singapura, 2018.
- VAN LOON, A.J.M. et al. Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study. British Journal of Cancer, v.78, p.129-135, 1998.
- ZANDONAI, A.P; SONOBE, H.M; SAWADA, N.O.Os fatores de riscos alimentares para câncer colorretal relacionado ao consumo de carnes. Rev Esc Enferm USP, São Paulo, v.46, p.234-9, 2012.

8. ANEXOS

A handwritten signature in blue ink, reading "Mônica A. Silveira", written over a horizontal line.

Data e assinatura do aluno(a)

A stylized handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and strokes.

24 de abril de 2019

Data e assinatura do orientador(a)