



Carnes vermelhas e a saúde humana: uma perspetiva médica

Soraia Rebelo da Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

Abril de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Soraia Rebelo da Costa, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39574 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 06 / 04 / 2023

Soraia Rebelo da Costa

Resumo

A carne vermelha tem muitos benefícios para a saúde humana, nomeadamente em períodos específicos do desenvolvimento e em determinadas faixas etárias, dado o seu teor de proteínas de elevado valor biológico e vitaminas essenciais. Porém tem sido associada a vários efeitos deletérios na saúde humana, nomeadamente certos tipos de cancro e doenças cardiometabólicas. Além disso, o seu consumo excessivo está associado a mortalidade prematura.

Os mecanismos associados aos possíveis malefícios do consumo de carnes vermelhas não são totalmente conhecidos. No entanto, tem sido sugerido que compostos formados durante a sua preparação e adicionados durante o seu processamento podem contribuir para o aumento do risco de determinadas doenças.

Por outro lado, também existe a possibilidade da ocorrência de xenobióticos na carne vermelha que consumimos, decorrente da utilização de substâncias promotoras do crescimento na indústria da pecuária.

Assim, esta monografia procura avaliar a relação risco-benefício do consumo de carne vermelha, bem como elucidar os possíveis mecanismos por trás dos malefícios associados. Além de uma breve referência à ocorrência de xenobióticos que podem adicionalmente contribuir com efeitos nefastos.

Palavras-chave

Carnes vermelhas; saúde humana; cancro; doenças cardiometabólicas; xenobióticos

Abstract

Red meat has many benefits for human health, particularly in specific periods of development and in certain age groups, given its high biological value protein content and essential vitamins. However, they have been associated with several deleterious effects on human health, including certain types of cancer and cardiometabolic diseases.

The mechanisms associated with the possible harm of consuming red meat are not fully known. However, it has been suggested that compounds formed during their preparation and added during their processing may contribute to an increased risk of certain diseases.

On the other hand, there is also the possibility of the occurrence of xenobiotics in the red meat we consume, resulting from the use of growth-promoting substances in the livestock industry.

Thus, this monograph seeks to assess the risk-benefit ratio of red meat consumption, as well as to elucidate the possible mechanisms behind the associated harm. In addition to a brief reference to the occurrence of xenobiotics that may additionally contribute to harmful effects.

Keywords

Red meat; human health; cancer; cardiometabolic diseases; xenobiotics

Índice

1	Introdução	1
2	Perfil nutricional das carnes vermelhas	4
3	Carnes vermelhas e os benefícios para a saúde humana	6
3.1	Benefício da carne vermelha nas crianças, mulheres em idade fértil e grávidas	7
3.2	Benefício da carne vermelha nos idosos	9
4	Carnes vermelhas e os malefícios para a saúde humana	11
4.1	Carnes vermelhas e o seu papel na carcinogénese	11
4.1.1	Cancro colorretal	11
4.1.2	Cancro gástrico	15
4.1.3	Cancro da bexiga	16
4.1.4	Cancro da mama	16
4.1.5	Cancro da próstata	17
4.1.6	Linfoma não-Hodgkin	18
4.2	Carnes vermelhas e as doenças cardiometabólicas	20
4.2.1	Acidente Vascular Cerebral	20
4.2.2	Diabetes Mellitus	21
4.2.3	Doença Arterial Coronária	22
4.3	Carnes vermelhas e o risco de mortalidade prematura	22
4.4	Análise da evidência	23
5	Mecanismos associados aos malefícios das carnes vermelhas	28
5.1	Animas Aromáticas Heterocíclicas e Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos	29

5.2	Produtos finais de glicação avançada	32
5.3	Compostos N-nitrosos	33
5.4	Nitritos e Nitratos	35
5.5	Ferro Heme	36
5.5.1	Efeito catalítico do ferro heme na formação endógena de compostos N-nitroso	39
5.5.2	Efeito catalítico do ferro heme na peroxidação lipídica	39
5.5.3	Ferro heme como um fator citotóxico	40
5.5.4	Ferro heme e o aumento do stress oxidativo	41
5.6	Peroxidação Lipídica	41
5.7	N-glicolilneuramínico	42
5.8	TMAO	42
5.9	Microbioma	43
5.10	Sódio	44
5.11	Gorduras saturadas e trans	45
5.12	Proteínas	46
6	Xenobióticos: o que comemos para além da carne?	48
6.1	Antibióticos	48
6.1.1	Porque surge esta exposição quando se come carne	48
6.1.2	Riscos decorrentes desta exposição	50
6.2	Clembuterol	53
7	Conclusão	54
8	Bibliografia	56

Lista de Figuras

Figura 1. Mecanismos associados aos malefícios das carnes vermelhas

Figura 2. Exemplo da ocorrência da reação de Maillard

Figura 3. Estrutura do ferro heme, mostrando um átomo de ferro no centro do anel de tetrapirrol

Lista de Acrónimos

OMS	Organização Mundial de Saúde
WCRF	World Cancer Research Fund
LDL	Low-density lipoprotein
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
AVC	Acidente vascular cerebral
IARC	International Agency for Research on Cancer
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RR	Risco relativo
IMC	Índice de massa corporal
RE	Recetor de estrogénios
RP	Recetor de progesterona
DCV	Doenças cardiovasculares
CNNs	Compostos N-nitrosos
AAHs	Aminas aromáticas heterocíclicas
HAPs	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
Neu5Gc	N-glicolilneuramínico
TMAO	N-óxido de trimetilamina
IQ	<i>Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinolone</i>
NAT 2	N-acetiltransferase 2
HCP1	<i>Heme carrier protein 1</i>
FLCVR1	<i>Feline leukemia virus subgroup C receptor</i>
HO	Enzima hemeoxigenase

ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
TNF	Fator de necrose tumoral
IRS-1	<i>Insulin receptor substrate 1</i>
PI ₃ K	<i>Phosphoinositide 3-kinases</i>
GLUT4	<i>Glucose transporter type 4</i>
MDA	Malondialdeído
4-HNE	4-hidroxinonenal
COX-2	Cicloxygenase 2
NF-κB	Fator nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
RAGE	<i>Receptor for Advanced Glycation Endproducts</i>
VEGF	Fator endotelial vascular

1 Introdução

Acredita-se que a carne foi incorporada na dieta pelos nossos ancestrais há pelo menos 2,6 milhões de anos. (1,2) A sua inclusão no regime alimentar desempenhou um papel evolutivo fundamental para o Homem, admitindo-se que sem este produto de origem animal seria improvável que o cérebro humano alcançasse o tamanho e complexidade que o caracterizam. (1,2) A carne é um alimento nutricionalmente valioso que faz parte da nossa alimentação e que constitui uma fonte importante de proteínas de alto valor biológico e de uma variedade de micronutrientes, incluindo riboflavina, niacina, vitamina B6, vitamina B12, ferro e zinco. (3) Esta pode ser genericamente categorizada em carne vermelha ou branca, sendo que a primeira apresenta uma maior proporção de fibras musculares oxidativas do tipo I do que de fibras musculares glicolíticas do tipo IIb. (3)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o termo “carnes vermelhas” engloba todo o tecido muscular de mamíferos, incluindo boi, vitela, porco, cordeiro, carneiro, cavalo e cabra. (4) Por outro lado, a carne processada refere-se à carne que sofreu um processo de transformação, nomeadamente salga, cura, fermentação ou defumação, com vista a realçar o seu sabor ou melhorar a sua preservação (ex. salsichas, presunto, bacon). (4) A maioria das carnes processadas contém carne suína ou bovina, mas as carnes processadas também podem conter outras carnes vermelhas e até outros tipos de carnes. (4)

Nos últimos anos temos assistido a um incremento global do consumo de carne, devido não só ao crescimento exponencial da população mundial como também ao aumento do consumo per capita, estimando-se um acréscimo de 500% entre 1992 e 2016 e com perspectivas de aumento ao longo dos próximos anos. (1) No período entre 2014 e 2016 o consumo mundial per capita de carne foi de 34,1 kg/ano, sendo que quase 60% deste consumo incluiu carnes vermelhas. (1,2) O relatório do último “Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física”, revelou que os portugueses comem em média 117 gramas de carne por dia. (5) Os resultados deste inquérito revelam ainda que 6,3% da população nacional consome mais de 50g/ dia de carnes processadas e 22,5% dos indivíduos ingerem mais de 100g/dia de carnes vermelhas. (5) Estes padrões de consumo excedem as recomendações do *World Cancer Research Fund* (WCRF) que preconiza que os adultos limitem o consumo de carne vermelha a menos de 500 g/semana e que consumam pouca ou nenhuma carne processada. (3)

Conforme descrito acima, a carne pode representar uma contribuição importante para a ingestão de nutrientes, no entanto, tem havido uma preocupação crescente com a

associação entre a ingestão excessiva de carne vermelha e processada e a suscetibilidade a uma série de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), acidente vascular cerebral (AVC) e certos tipos de cancro, particularmente cancro colorretal. (2) Em 2015, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) classificou a carne vermelha como “provável carcinogéneo” (Grupo 2A) e a carne processada como “carcinogénico” (Grupo 1) para o Homem. (1,2,6) Além disso, existe evidência que sugere que o consumo de carne vermelha pode também ter impacto na mortalidade e esperança média de vida. (1)

Para além do principal risco da carne estar relacionado com o seu perfil de ácidos gordos e com o grau de ingestão proteica associado ao seu elevado consumo, há ainda que considerar o papel dos xenobióticos. (2) O aumento da procura por este produto alimentar provocou alterações no sistema de produção pecuária com vista a aumentar a produtividade. (2) Tais alterações ocorrem à custa da utilização de promotores do crescimento, tais como antibióticos e outras substâncias anabolizantes, como o clenbuterol. (2,7) Estas práticas levam à bioacumulação e ao aparecimento de resíduos destas substâncias nos produtos de origem animal que consumimos, incluindo não só as carnes, como também o leite e os ovos, expondo-nos a sérios riscos para a saúde a longo prazo. (8)

A Comissão Europeia e a Agência Europeia do Medicamento têm tomado várias medidas no sentido de limitar o uso de antibióticos na pecuária e estabelecer um limite máximo de resíduos, legalmente tolerado nos alimentos. (9,10) No entanto, atualmente é impossível assegurar a qualidade e segurança daquilo que comemos, tendo em conta a crescente produção e a globalização do mercado alimentar, problema que é complicado pelos diferentes graus de fiscalização que ocorre nas diferentes zonas do mundo e respetivos blocos económicos.

A pecuária é uma das indústrias que mais contribui para o aquecimento global, representando cerca de 12 a 18% da emissão total de gases com efeito de estufa, tanto diretamente, através da produção de metano por espécies ruminantes, quanto indiretamente, em grande parte devido à desflorestação para criação de pastagens e produção de rações. (2) Além disso afeta a biodiversidade local e implica um consumo excessivo de água. (1) A produção de um quilograma de produtos hortícolas consome entre 237 e 353 litros de água, enquanto para produzir a mesma quantidade de carne são necessários 4.325 a 15.415 litros de água, sendo que é a carne bovina que implica o maior dispêndio. (11) Embora não seja o tema desta revisão, não deixa de ser uma problemática extremamente importante.

O objetivo desta dissertação é fazer uma revisão da literatura na tentativa de perceber, de um ponto de vista médico, o equilíbrio entre os benefícios para a saúde do consumo de carnes vermelhas e os efeitos potencialmente deletérios do seu consumo excessivo, a fim de apoiar a formulação de recomendações de alimentação saudável. Além disso, esta revisão procura elucidar os mecanismos envolvidos nos possíveis malefícios associados ao consumo de carnes vermelhas, bem como o papel dos xenobióticos.

2 Perfil nutricional das carnes vermelhas

A carne encontra-se entre os alimentos mais valiosos, do ponto de vista nutritivo e energético, fornecendo uma ampla gama de nutrientes, que nem sempre são facilmente obtidos a partir de alimentos de origem vegetal. (12) O seu perfil nutricional varia consideravelmente de acordo com a raça do animal, o regime de alimentação, as condições da sua criação e também com o tipo de corte. (12,13) A carne vermelha habitualmente consiste em tecido magro (músculo) e tecido adiposo, que pode ser distribuído por todo o músculo, como gordura interna ou a envolver o músculo, como gordura externa.(13) Nos cortes aparados, designados de carne magra, geralmente apenas a gordura externa é removida. (13)

A carne contém cerca de 70% de água sendo, portanto, considerada um alimento perecível. (12) No entanto este valor pode variar, tendo em conta a percentagem de gordura corporal do animal, uma vez que o tecido adiposo contém menor teor de água. Em animais mais jovens e magros o conteúdo de água pode atingir os 72%. (12)

As proteínas são fundamentais para o crescimento, manutenção e reparação celular e a carne vermelha representa uma contribuição importante deste macronutriente. (14) Por cada 100g de carne vermelha crua existem em média 20 a 25g de proteína. (12,14) Por sua vez, a carne vermelha cozinhada contém 28 a 36 g de proteína por 100g, porque o teor de água diminui e os nutrientes tornam-se mais concentrados. (13) A carne vermelha contém proteínas de elevado valor biológico, incluindo os oito aminoácidos essenciais (lisina, treonina, metionina, fenilalanina, triptofano, leucina, isoleucina, valina), assim designados porque não podem ser produzidos pelo organismo humano, devendo ser obtidos através da alimentação. (12)

O *Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score* é um método de avaliação da qualidade de uma proteína e tem uma pontuação máxima possível de 1. (12,13) Carnes como a de bovino têm uma pontuação de aproximadamente 0,9, em comparação com valores de 0,5 a 0,7 no caso da proteína da maioria dos alimentos de origem vegetal. (12,13)

A proporção de aminoácidos essenciais varia de acordo a raça, idade do animal e localização muscular. (12) A carne bovina, por exemplo, apresenta maior quantidade de valina, lisina e leucina em comparação com cordeiro e porco. (12) Além disso, estudos relatam que os teores de valina, isoleucina, fenilalanina, arginina e metionina na carne animal aumentam com a idade. (12) A sua composição também pode ser afetada pela aplicação de técnicas de processamento, incluindo calor e radiações ionizantes, caso estas condições sejam aplicadas

por tempo prolongado. (12) Se a carne for aquecida a 70°C, 90% da lisina ainda se encontra disponível, mas se a temperatura se elevar até aos 160°C apenas 50% deste aminoácido se encontra preservado. (12) A interação de outros constituintes com as proteínas, nomeadamente através da salga e defumação, afeta igualmente a disponibilidade destes aminoácidos essenciais. (12)

O perfil de ácidos gordos da carne vermelha depende da proporção de carne magra e gordura presente. (13) Dados recentes revelam que as carnes vermelhas magras são relativamente pobres em gordura, com uma composição inferior a 7% e têm um teor moderado de colesterol. (13) Os ácidos gordos saturados compreendem, em média, 40% do total de ácidos gordos na parte magra da carne e 48% na porção gorda da carne vermelha. (13) O ácido palmítico e o ácido esteárico são os principais ácidos gordos saturados presentes na carne vermelha. (14) O ácido palmítico está associado ao aumento dos níveis de colesterol no sangue, mas o ácido esteárico tem efeito neutro sobre o colesterol total e LDL (*low-density lipoprotein*). (14) A carne vermelha também contém pequenas quantidades de ácido mirístico e ácido láurico, que aumentam o colesterol no sangue de forma mais potente que o ácido palmítico. (14)

Os ácidos gordos polinsaturados englobam 11% a 29% do total de ácidos gordos. (13) Os principais ácidos gordos polinsaturados na carne vermelha são o ácido linoleico e o ácido α -linoleico. (14) De entre de ácidos gordos polinsaturados, os ácidos gordos ω -3 destacam-se pois desempenham um papel protetor na saúde humana, particularmente nas doenças cardiovasculares. (12) No entanto, é importante salientar, que apesar da carne ser uma fonte importante de ω -3, o peixe e o marisco representam a principal contribuição deste nutriente. (12)

Os ácidos gordos trans geralmente correspondem a menos de 3% do teor total de ácidos gordos. (13) Os ácidos gordos trans na carne crua variam de apenas 22 mg/100 g em carne de vitela a 123 mg/100 g em carne de cordeiro. (13) Os seus níveis, quer na carne crua ou cozida, são mais altos em cordeiro e carneiro do que em carne de vaca ou vitela. (13) O ácido linoleico conjugado, possui propriedades antioxidantes e imunomoduladoras e também desempenha um papel no controlo da obesidade. (12,13) Como as bactérias do estômago convertem o ácido linoleico em ácido linoleico conjugado, este é mais abundante na gordura de animais ruminantes. (12,13) Está presente maioritariamente no componente gordo da carne vermelha (aproximadamente 1g/100 g), mas também é encontrado na parte muscular em quantidades de 10–46 mg/100 g na carne crua e 30–100 mg/100 g na carne vermelha cozida. (13)

Cortar a gordura da carne altera as proporções de ácidos gordos, pois a gordura visível é relativamente mais rica em ácidos gordos saturados, contendo cerca de 37 g/ 100 g de carne. (14) A carne magra é relativamente mais rica em ácidos gordos polinsaturados. (14) Outro importante contribuinte para a percentagem de gordura corporal no animal e consequentemente a composição de ácidos gordos na carne é a sua alimentação. (12,13) Os animais alimentados em regime de pasto são mais magros e apresentam uma maior concentração de ácidos gordos polinsaturados comparativamente com animais alimentados com rações. (12,13)

Regra geral, a carne vermelha magra contém proporções semelhantes de ácidos gordos monoinsaturados e ácidos gordos saturados, embora as proporções exatas variem dependendo do tipo de carne. (14) O sistema digestivo do animal também afeta significativamente a proporção de ácidos gordos presentes na sua carne. (12) A carne bovina, ovina e outras carnes de ruminantes geralmente contém mais ácidos gordos saturados do que a carne de porco ou de outros não ruminantes devido à hidrogenação dos ácidos gordos insaturados no estômago do animal durante o processo de digestão. (14) Porém, no que concerne aos ácidos gordos insaturados, a carne de porco contém uma maior proporção comparativamente com a de vaca.

As vitaminas são um grupo de substâncias orgânicas que embora necessárias em quantidades mínimas, são muito importantes para o crescimento, desenvolvimento e manutenção adequados do corpo humano. (12) As células de mamíferos são incapazes de produzir vitaminas e, portanto, estas devem ser ingeridas através da alimentação. (12) As carnes vermelhas fornecem uma variedade de vitaminas do complexo B, incluindo tiamina, niacina, riboflavina, ácido pantoténico e vitaminas B6 e B12. (12,15)

A tiamina está envolvida nos processos metabólicos necessários para a produção de energia. (12) De entre as carnes vermelhas, a carne de porco destaca-se por ser principal fonte desta vitamina. (12) A niacina intervém numa variedade de sistemas enzimáticos intracelulares, incluindo processos envolvidos na produção de energia. (12) A riboflavina é essencial para a libertação de energia dos principais constituintes dos alimentos, ajuda a manter uma boa visão e uma pele saudável, auxilia na absorção e utilização de ferro e é necessária no processo de conversão do triptofano em niacina. (12)

A vitamina B6 desempenha um papel vital no funcionamento de aproximadamente 100 enzimas que catalisam reações químicas essenciais no corpo humano. (12) Ajuda na síntese de neurotransmissores e de ferro heme e está envolvida na produção de niacina a partir do triptofano. (12) A carne vermelha é uma excelente fonte de vitamina B12, contribuindo com

mais de dois terços da necessidade diária numa porção de 100g. (13) Esta vitamina é crucial para a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA), e esta apenas é encontrada em alimentos de origem animal. (12) Para todas essas vitaminas, os animais mais velhos tendem a ter concentrações mais altas, de modo que os níveis na carne de vaca são geralmente mais altos do que na de vitela, e os do carneiro mais altos do que no cordeiro. (13)

Os níveis de vitamina A e ácido fólico são reduzidos no tecido muscular da carne magra, mas podem ser encontrados com abundância no fígado. (13) O fígado é considerado a maior fonte individual de vitamina A, além de também fornecer quantidades consideráveis de vitamina D e K. (12) Os níveis de vitamina D na carne são baixos e difíceis de medir e muitas vezes não são incluídos nos seus dados de composição. (13) No entanto, dados recentes relatam níveis de 0,10 mg de vitamina D₃ e 0,45 mg de 25-hidroxicolecalciferol por cada 100 g de carne bovina e níveis de 0,04 e 0,93 mg/100 g, respectivamente, por cada 100g de carne ovina. (13)

Dada a maior atividade biológica do 25-hidroxicolecalciferol, 100 g de carne bovina cozida podem fornecer 12% da ingestão adequada de 10 mg/dia para um indivíduo de 51 a 70 anos, e o cordeiro cozido pode suprir mais de 25 % dessa necessidade. (13) Também foi sugerido que os componentes da proteína da carne podem amplificar a utilização da vitamina D no Homem, particularmente quando a exposição solar é limitada. (14) A carne também é uma fonte significativa de colina, um precursor de vários componentes, incluindo neurotransmissores e fosfolípidos da membrana. (13) Embora a colina possa ser produzida no corpo, a seu aporte na dieta é considerado essencial. A carne bovina contém 78 mg/100 g. (13)

Os métodos de processamento da carne, incluindo o aquecimento convencional e por microondas podem levar à perda do teor de certos tipos de vitaminas, e isto verifica-se especialmente para a vitamina B₁, B₆ e B₁₂. (12) No que diz respeito à vitamina B₁, a fervura pode originar perdas na ordem dos 15 a 40%, 40 a 50% por fritura e 50 a 70% no caso das conservas. (12) Por outro lado, a vitamina A tem a capacidade de se preservar até temperaturas de 80°C. (12)

As carnes vermelhas são uma fonte importante de minerais, nomeadamente ferro e zinco. (13) As carnes bovina e ovina estão entre as fontes mais ricas destes minerais, com 100 g a contribuir com pelo menos um quarto das necessidades diárias de um adulto. (13) O ferro e o zinco encontrados nas carnes vermelhas têm maior biodisponibilidade do que em fontes alternativas de alimentos, e a carne vermelha pode potenciar a absorção destes importantes minerais. (15)

O ferro desempenha papéis vitais no desenvolvimento cognitivo inicial das crianças, no metabolismo energético normal e no sistema imunológico. (15) A maior parte do ferro na carne está na forma de ferro heme. (14) O ferro heme é absorvido de forma mais eficiente do que o ferro não heme, contribuindo também para aumentar a absorção de ferro não heme de alimentos como cereais, vegetais e leguminosas consumidos em simultâneo. (14) O zinco é essencial para um sistema imunológico saudável, cicatrização de feridas, para o crescimento normal e desenvolvimento reprodutivo das crianças. (15)

As carnes vermelhas também são ricas em selênio e potássio, embora o seu teor em selênio seja significativamente afetado pelo local onde o animal se alimenta e pela época do ano. (13,15) O selênio atua como um antioxidante e é essencial para o funcionamento do sistema imunológico. (15) O potássio desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial. (15) A carne magra é pobre em sódio, com uma relação potássio-sódio >5. (13) O teor de cobre em cortes magros crus varia de 0,055-0,190 mg/100 g em carne bovina, 0,090-0,140 mg/100 g em cordeiro e 0,190-0,240 mg/100 g em carneiro. (13) Como fontes significativas de minerais, destacam-se as carnes de órgãos que são mais ricas em ferro e zinco do que os tecidos musculares. (12)

A carne vermelha é um recurso nutricionalmente importante de aminoácidos funcionais, tais como a taurina e a hidroxiprolina, dipeptídeos, incluindo a carnitina, carnosina e anserina e de creatina, um metabólito de aminoácidos, com grande significado fisiológico. (16) A taurina, a carnosina, a anserina, a hidroxiprolina e a creatina são particularmente abundantes na carne bovina, mas estão ausentes nos produtos de origem vegetal. (16) A evidência recente mostra que estes componentes desempenham um papel importante na inibição do stress oxidativo e inflamação, cicatrização de lesões teciduais, melhoria do perfil metabólico e promoção da imunidade. (16) Além disso ajudam no combate a infeções provocadas por bactérias patogénicas, fungos, parasitas e vírus através do aumento do metabolismo e da função de monócitos, macrófagos e outras células do sistema imunitário. (16) Adicionalmente, novos dados sugerem que a taurina, a creatina, a carnosina e a anserina podem inibir a tumorigénese e promover a apoptose de células tumorais. (16) A hidroxiprolina desempenha um papel importante na prevenção da colite e, portanto, possivelmente reduz o risco de cancro de cólon. (16)

Embora a taurina possa ser produzida a partir da metionina e da cisteína, o Homem tem uma capacidade muito baixa de a sintetizar, em qualquer fase da sua vida. (13,16) Sob condições de stress ou doença, a síntese de taurina torna-se ainda mais desafiante devido à função subótima do fígado e à disponibilidade reduzida dos seus precursores. (16) A taurina é considerada um aminoácido essencial para as crianças, particularmente bebés prematuros

(16) e também é crucial em adultos, nomeadamente durante períodos de solicitação imunológica (13). A carne é a fonte alimentar mais abundante de taurina, sendo que 100mg de carne de cordeiro e de bovino oferecem, respetivamente, 110 mg e 77mg deste aminoácido. (13) Indivíduos que consomem apenas alimentos de origem vegetal, apresentam risco aumentado de deficiência de taurina, porque os seus precursores estão presentes em baixas concentrações na maioria das proteínas de origem vegetal. (16)

A carnitina transporta ácidos gordos de cadeia longa através das membranas mitocondriais internas para produzir energia. (13) Embora não seja um nutriente essencial, as necessidades parecem aumentar durante a gravidez e após exercícios extenuantes, e recomenda-se a ingestão de 24-81 mg/dia. (13) É particularmente abundante na carne ovina (209 mg/100g) e na carne bovina (60 mg/100 g). (13) A carnosina e a anserina são os antioxidantes mais abundantes na carne. (13) A carnosina está presente em cerca de 365 mg/100 g em carne bovina e 400 mg/100 g em cordeiro. (13) Além disso, a anserina, inibe a atividade da carnosinase, potencializando a ação da carnosina no organismo. (16) A creatina desempenha um papel importante no metabolismo energético muscular e no cérebro. (13,16) A carne vermelha contém aproximadamente 350 mg/100 g e é a principal fonte alimentar deste componente. (13)

As recomendações mais recentes que preconizam a redução da ingestão de carnes vermelhas prendem-se principalmente com a redução das gorduras saturadas. Assim, é importante salientar que, entre as carnes vermelhas, devemos optar pelas mais magras. A carne de cavalo e de cabrito são as opções mais saudáveis, pois contém um menor teor de colesterol e gordura saturada. (17) Por outro lado, as carnes de carneiro e de vitela devem ser evitadas pois são as que apresentam maior quantidade de colesterol, gordura saturada e gordura trans. (17) Aconselha-se também a remoção de toda a gordura visível na carne, além de preferir cortes mais magros e opções de preparação mais saudáveis, nomeadamente cozer ou assar, em vez de fritar, para evitar a adição de ainda mais gordura. (18)

3 Carnes vermelhas e os benefícios para a saúde humana

O consumo moderado de carne vermelha magra é considerado, internacionalmente, parte importante de uma alimentação saudável e equilibrada. (18) A carne vermelha pode contribuir para a ingestão de micronutrientes que muitas vezes são deficitários na alimentação de alguns grupos populacionais, com especial relevância para os bebés, adolescentes, mulheres em idade fértil e idosos. (14)

Com efeito, a carne é dos melhores, se não o melhor, fornecedor de nutrientes, incluindo proteínas de alto valor biológico, aminoácidos de cadeia ramificada, ferro heme, zinco, vitamina B12 e creatina.

Historicamente, estudos que exploraram associações entre o consumo de carne vermelha e desfechos em saúde relataram resultados discordantes. (15) Desde a publicação do relatório da IARC, a carne tem estado cada vez mais no centro da atenção dos media com mensagens por vezes contraditórias, que podem contribuir para uma grande confusão por parte do público, em relação ao papel que a carne desempenha num padrão de alimentação saudável. (18)

Um grupo crescente de pesquisa sugere que os conselhos dietéticos que limitam a carne vermelha são desnecessariamente restritivos e não são apoiados pelas evidências atuais. (15) As recomendações para limitar a ingestão de carne vermelha datam de várias décadas e foram originalmente destinadas a reduzir a ingestão de gordura saturada. (15) No entanto, a relação entre a ingestão de ácidos gordos saturados e o risco de doença cardíaca é complexa, e evidências recentes desafiam as conclusões anteriores. (19) Uma metanálise demonstrou que em 20 estudos observacionais, o risco relativo de doença coronária associado aos ácidos gordos saturados foi de 1,03 quando os tercis superior e inferior de consumo foram comparados. (19)

Na verdade, estas recomendações poderão ter contribuído inadvertidamente para mudanças na alimentação, associadas ao rápido aumento da prevalência de obesidade, bem como outros fatores de risco cardiovasculares. (15) Um declínio na energia obtida a partir de alimentos ricos em nutrientes, como a carne vermelha, foi acompanhado por um aumento excessivo da energia proveniente de gorduras, incluindo gorduras trans e carboidratos refinados encontrados em muitos alimentos processados. (15) Substituir

ácidos gordos saturados por monoinsaturados ou polinsaturados pode ser benéfico, mas substituir ácidos gordos saturados por carboidratos refinados, pode aumentar o risco. (19)

A versatilidade da carne vermelha, aliada à grande variedade de tipos de carne vermelha disponíveis, aumenta a facilidade com que pessoas que seguem diferentes padrões alimentares, incluindo aqueles atualmente recomendados por organizações de saúde, possam incluir carne vermelha. (19) Além disso, como um grande número de pessoas relata gostar de carne vermelha, haverá uma maior adesão a regimes alimentares saudáveis que incorporem carne vermelha magra, em comparação com conselhos dietéticos que desencorajam o seu consumo. (19)

3.1 Benefício da carne vermelha nas crianças, mulheres em idade fértil e grávidas

A carne vermelha representa uma contribuição importante de micronutrientes para os bebês, principalmente na fase de interrupção do aleitamento materno. (14,20) Por volta dos 6 meses de idades, as reservas de alguns nutrientes, nomeadamente de ferro, começam a esgotar-se e, portanto, são necessárias fontes alimentares adicionais. (14) O comité de nutrição do *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* recomenda que boas fontes de ferro, como a carne vermelha, sejam incluídas na alimentação de todas as crianças, o mais rapidamente possível, para favorecer o seu desenvolvimento cognitivo. (20)

O ferro é vital para muitos processos celulares e, como componente da hemoglobina, é essencial para manter o transporte adequado de oxigénio no sangue. A carne vermelha é indiscutivelmente a fonte mais importante de ferro na alimentação, sendo que o ferro heme encontrado neste alimento é mais biodisponível do que o ferro não heme encontrado em fontes vegetais, com uma biodisponibilidade de 23% e 3%, respetivamente. (21,22) Por este motivo, os consumidores de carne mantêm um melhor status de ferro do que os vegetarianos e vegans. (22)

Consumir menos de 90 g/d de carne vermelha pode acarretar um risco três vezes superior de défice de ferro. (22) Assim, reduzir a ingestão de carne vermelha para o limite atualmente recomendado de 71 g/d pode afetar seriamente os níveis deste nutriente. (22)

A alimentação e a ingestão de nutrientes em mulheres em idade fértil e na gravidez são importantes para a saúde da mulher, bem como para a saúde do feto. (14) A vitamina D e o ferro são de particular importância durante esta fase. (14) O status materno de vitamina D pode ser crítico para o desenvolvimento ósseo no embrião. (14) Estima-se que 20% das mortes maternas durante o parto estão relacionadas com a baixa estatura materna e anemia

ferropénica. (20) Globalmente, as evidências apoiam a afirmação de que mesmo pequenas quantidades de proteína animal, incluindo a carne vermelha, são importantes para melhorar o estado nutricional de mulheres grávidas e lactentes. (20)

Estudos apoiam o papel da carne bovina na manutenção dos níveis de micronutrientes em crianças e adolescentes em países desenvolvidos. (20) De particular importância são os resultados relatados por Etcheverry et al. que indicam que, em adolescentes, a absorção de ferro não-heme e zinco de uma refeição com carne bovina é significativamente maior do que a de uma refeição que fornece proteína de soja. (20) As evidências também sugerem que a carne vermelha fornece uma mistura única de outros micronutrientes altamente biodisponíveis, não obtidos numa alimentação à base de plantas, que podem apoiar o desenvolvimento de crianças e adolescentes. (20)

As estimativas da OMS indicam que a deficiência de vitamina B12 é um problema de saúde pública que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. (20) As consequências da insuficiência de vitamina B12 são sistêmicas, afetando o sistema nervoso, o sistema gastrointestinal e outros. (20) A deficiência desta vitamina é particularmente perigosa durante a gravidez, infância e adolescência. (23)

Um estudo examinou métodos para melhorar o status de vitamina B12 de crianças do Quênia entre os 6 e os 14 anos de idade, com ingestão média de vitamina B12 na metade do recomendado para sua faixa etária. (20) A suplementação de até 85g de carne moída numa alimentação baseada em vegetais melhorou o status de vitamina B12, com a melhoria mais significativa observada entre as crianças suplementadas com carne bovina. (20) No final do segundo ano, o grupo de crianças suplementadas com carne bovina apresentou uma redução da prevalência de deficiência de vitamina B12 de 29% para 4,5%. (20) A adição de até 85 g/dia de carne moída forneceu 86% do zinco e melhorou a função e resistência física destas crianças. (20) Além disso, estas crianças apresentaram melhoria na inteligência fluída, raciocínio abstrato, resolução de problemas, consciência perceptiva, raciocínio por analogia e tempo gasto em atividade física. (20)

Outro papel importante da vitamina B12 prende-se com o metabolismo da homocisteína, já que atua como coenzima no processo que envolve a transferência enzimática de um grupo metil. (24) Assim, a deficiência de vitamina B12, pode resultar na acumulação de homocisteína, levando a uma hiperhomocisteinemia, um fator de risco independente de doença cardiovascular. (24) A carne vermelha, sendo uma fonte primária de B12, garante um aporte adequado deste vitamina, permitindo evitar a acumulação deste aminoácido. (24)

3.2 Benefício da carne vermelha nos idosos

A sarcopenia, ou seja, a redução gradual da massa muscular esquelética, força muscular e suas consequências de saúde e funcionais têm prevalência crescente. (14,18,19) A sarcopenia é uma síndrome geriátrica que pode ser prevenida, ou a sua progressão retardada, por meio de nutrição direcionada e aconselhamento sobre alterações do estilo de vida. (14) Para os idosos, a combinação de proteínas e micronutrientes fornecidos pelas carnes vermelhas magras é fundamental para preservar a independência social, reduzindo o risco de sarcopenia e obesidade sarcopénica. (20) Os aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina) são os aminoácidos essenciais mais necessários para estimular a síntese de proteínas e estes são geralmente mais abundantes na proteína animal do que na proteína vegetal, sendo os níveis mais elevados encontrados na carne vermelha. (14,19) Assim, as proteínas da carne são mais eficazes na prevenção da sarcopenia do que a soja. (14,19) Comparando carne bovina versus soja, verifica-se uma maior síntese proteica miofibrilar, em repouso e após a realização de exercícios de força com a carne bovina. (14,19)

O consumo apropriado de proteína de alta qualidade durante e após a meia-idade é fundamental para manter a qualidade de vida associada à massa e força muscular adequadas. (14) Além disso, a ingestão adequada de proteínas é um fator independente de proteção contra doenças neurológicas e é por isso que o consumo de proteínas de alta qualidade de origem animal, como as da carne vermelha, é sugerido como estratégia promissora de promoção do desempenho cognitivo. (25) Este macronutriente é crucial para a saúde do cérebro humano, particularmente em indivíduos mais velhos, já que contribui para a manutenção da integridade das membranas neuronais, integridade celular e fornece dois aminoácidos essenciais, a tirosina e o triptofano, precursores na biossíntese de neurotransmissores, nomeadamente dopamina, epinefrina, norepinefrina e serotonina, respetivamente. (25)

Os resultados de um estudo de coorte prospetivo, com idosos não institucionalizados que vivem na Tasmânia, indicam que as proteínas, o ferro, o magnésio, o fósforo e o zinco foram associados à melhoria da massa muscular e diminuição da perda muscular. (20) O papel do zinco como estimulador do apetite pode ser crítico na manutenção do apetite com a idade. (20) Da mesma forma, os 2.066 participantes no estudo “Saúde, Envelhecimento e Composição Corporal” com idades compreendidas entre os 70 e os 79 anos no quintil mais alto de ingestão de proteínas perderam aproximadamente menos 40% de massa magra, em comparação com aqueles no quintil de ingestão mais baixo. (20) Estes resultados sugerem que o conjunto de nutrientes que a carne vermelha magra fornece é o ideal para apoiar a ingestão dos nutrientes essenciais associados à diminuição do risco de sarcopenia. (20)

Um ensaio clínico em mulheres, com idade compreendida entre 60 e 90 anos, demonstrou o potencial terapêutico do consumo de carne vermelha magra no aumento da massa muscular, como parte de uma dieta rica em proteínas e quando combinado com treino de força progressivo. (18,19,25) Assim, a proteína da carne vermelha é apontada como, de certa forma, protetora para indivíduos de idade avançada, pois pode reverter ou prevenir a perda de tecido muscular relacionada com idade e a disfunção cognitiva, dois fatores que aumentam o risco de demência. (25)

O consumo de carne vermelha magra é claramente compatível com uma variedade de padrões alimentares que têm sido sugeridos na diminuição dos fatores de risco cardiovascular. (19) Os potenciais benefícios para a saúde associados à alimentação à base de plantas são frequentemente atribuídos à exclusão de fontes de proteína animal, particularmente carne vermelha. (19) No entanto, estudos comparando uma alimentação baseada em proteínas vegetais, com quantidades equivalentes de proteína animal, mostraram efeitos semelhantes nos lípidos séricos, bem como no peso e composição corporal. (19) É importante notar que, mesmo em padrões alimentares majoritariamente baseados em vegetais, a carne bovina e outras carnes vermelhas contribuem substancialmente para a ingestão diária de proteínas, mantendo os benefícios gerais para a saúde. (19)

Além disso, mesmo alimentos com perfis nutricionais desfavoráveis não precisam ser excluídos completamente para atingir os objetivos nutricionais. (19) Em vez de restringir ou eliminar a carne vermelha da alimentação à base de proteínas vegetais, o que pode trazer consequências negativas em relação à adesão à própria alimentação, bem como na redução da ingestão de proteínas de alta qualidade e nutrientes essenciais, a mensagem deve ser selecionar cortes magros de carne vermelha e encorajar a ingestão de uma grande variedade de alimentos ricos em nutrientes. (19)

A ingestão suficiente de produtos de origem animal, nomeadamente de carne vermelha magra, é particularmente aconselhável para grupos populacionais com necessidades nutricionais aumentadas. Assim, a carne vermelha contribui para o desenvolvimento físico e cognitivo de bebês e crianças e previne défices nutricionais em mulheres jovens. Além disso, a taxa risco-benefício do consumo de carne pode ser mais favorável em idosos. Por um lado, o aporte de proteína tem um papel muito importante na prevenção da sarcopenia, reduzindo, conseqüentemente, o risco de quedas e osteoporose. Por outro lado, os possíveis riscos associados ao consumo de carne vermelha podem ser menos importantes nesta faixa etária devido ao menor tempo de exposição, dada a menor expectativa de vida. (26)

4 Carnes vermelhas e os malefícios para a saúde humana

São vários os riscos apontados pela literatura associados ao consumo regular de carnes vermelhas e/ou processadas, que são duas associações distintas que procuraremos individualizar. Assim, serão abordados os seguintes tópicos: cancro, incluindo colorretal, gástrico, da bexiga, mama, próstata e linfoma não Hodgkin; doenças cardiometabólicas como AVC, doença arterial coronária e diabetes mellitus.

4.1 Carnes vermelhas e o seu papel na carcinogénese

4.1.1 Cancro colorretal

O cancro colorretal é o terceiro cancro mais comum em todo o mundo, sendo responsável por mais de um milhão de casos e 600 mil mortes a cada ano. (27–30) As taxas de incidência de cancro colorretal são mais altas na América do Norte, Europa Ocidental e Austrália, variabilidade que destaca o papel desempenhado por fatores ambientais no desenvolvimento desta patologia. (28,31)

Esta doença é muitas vezes referida como uma doença do “estilo de vida”, já que as mutações genéticas hereditárias contribuem com apenas 5% da incidência de cancro colorretal e os restantes casos são atribuídos a causas ambientais, sendo que se estima que o padrão alimentar seja responsável por 80% dos casos. (27) Alguns fatores de risco modificáveis de cancro colorretal incluem o consumo excessivo de álcool, tabagismo, excesso de peso e alimentação rica em gordura e sal. (27,29) Além disso, o consumo de carne vermelha e processada tem sido associado a um risco aumentado de cancro colorretal em muitos estudos observacionais. (32)

De acordo com a evidência disponibilizada pela IARC, o risco de desenvolvimento de cancro colorretal aumenta em 18% por cada 50g/dia de carne processada, e em 17% por cada 100g/dia de carne vermelha, respetivamente. (31,33) Também existe evidência que sugere que o consumo de carne vermelha e processada representa atualmente 1,77% e 1,18% da mortalidade mundial por cancro colorretal, respetivamente. (33) O resumo do relatório da IARC enfatiza que a população deve consumir um limite máximo de 500 g (após cozimento) de carne vermelha por semana e evitar carnes processadas. (22,30,34)

O cancro colorretal é uma doença silenciosa, muitas vezes apresentando-se de forma avançada no momento do diagnóstico. (29) Desenvolve-se ao longo de um processo lento, com várias etapas, levando aproximadamente 5 a 10 anos das lesões pré-malignas ao cancro

colorretal. (29) O relatório do WCRF/IARC sugere que até 50% dos casos de cancro colorretal podem ser prevenidos através da modificação de fatores de risco, como alimentação e hábitos de vida. (29) Além disso, outro estudo relata que o consumo moderado de carne vermelha e processada poderia reduzir a incidência de cancro colorretal em 13%. (25)

Considerando que muitas pessoas consomem quantidades relevantes de carne vermelha e processada em todo o mundo, esses riscos são de grande relevância para a saúde pública e, portanto, é importante clarificar esta relação para se poder atuar na prevenção. (30)

Estimativas do relatório de especialistas do WCRF/IARC de 2007, demonstram um aumento de 37% no risco de cancro colorretal para cada 100 g/dia adicionais de carnes vermelhas e processadas, um aumento do risco em 29% para cada 100 g/dia de aumento de carne vermelha e 21% para cada 50 g/dia de aumento de carne processada. (28)

Vários estudos concordam que o consumo de carne vermelha e processada aumenta o risco de cancro colorretal. (25,26,28,33–39) Adicionalmente, a maioria deles refere que esta relação é mais preponderante para a carne processada, existindo evidências limitadas sobre o consumo de carne vermelha não processada e a doença. (28,33–36,39)

Porém, a maioria dos estudos analisados calcularam riscos relativos (RR) inferiores a 2, tanto para a carne vermelha quanto para a processada, comparando os patamares extremos de consumo (25,28,34–38) e na análise de resposta à dose (25,28,35–37,39).

No que concerne à quantidade de carne vermelha que traduz um aumento do risco de cancro colorretal, os resultados variam. Schwingshackl et al. refere que o risco de cancro colorretal aumenta em 20% com o aumento da ingestão de carne vermelha e processada até aproximadamente 150 g/d e 60 g/d, respetivamente. (36) Na meta-análise de Alexander et al., as associações pareceram tornar-se ligeiramente mais fortes ao nível da ingestão de 90 g/dia. (35) Outros estudos sugerem que o risco aumenta linearmente até aproximadamente 140 g/dia e acima desse nível de ingestão, o aumento do risco é menos pronunciado. (25,28)

Por outro lado, contrariamente aos resultados apresentados, existem estudos que não constatarem nenhuma associação significativa entre a carne vermelha e o cancro colorretal. (38) Sendo que um estudo menciona que a associação positiva entre a ingestão de carne vermelha e o risco de cancro colorretal se verifica apenas entre os indivíduos que consomem legumes com pouca frequência. (38)

Os resultados não são consensuais no que toca à relação entre a carne vermelha e processada e o risco de cancro colorretal, atendendo à sua localização anatómica. (37,38)

Vários estudos relataram associações modestamente mais fortes para cancro retal do que para cancro do cólon. (37,38) Estes resultados concordam com os da meta-análise de Chan et al. que revelam que ingestão de carnes vermelhas e processadas foi significativamente associada a um risco aumentado de cancro do cólon, com um risco relativo de 1,25 por aumento de 100 g/dia e um risco mais relevante de cancro do reto de 1,31, para o mesmo aumento. (28,38) No entanto, quando avaliaram a ingestão de carne vermelha e de carne processada, separadamente, constataram um aumento do risco de cancro do cólon, mas a associação com cancro retal não foi estatisticamente significativa. (28,38)

Adicionalmente, existe evidência que sugere que as associações entre carne vermelha não processada e cancro colorretal tendem a ser mais fortes para cancro do cólon proximal, enquanto as associações da carne processada foram mais fortes para cancro do cólon distal. (31,32) Embora não existam dados suficientes para elucidar o motivo desta variabilidade, é certo que o cólon proximal, o cólon distal e o reto surgem de diferentes tecidos embrionários, desempenham diferentes funções biológicas e são expostos à matéria fecal por diferentes períodos. (32)

Aparentemente existem algumas diferenças nos padrões de associação por sexo, tendo as associações de alguns dos maiores e mais bem conduzidos estudos de coorte sido nulas ou inversas entre as mulheres. (35,37) Além disso, o impacto do consumo de carne na mortalidade por cancro colorretal é maior em homens do que em mulheres, tanto para carne vermelha quanto processada. (33)

A razão para estas diferenças não é clara. Um estudo aponta que esta variabilidade pode ser explicada pelo facto de os homens apresentarem um maior consumo deste alimento. (33) No entanto, outros estudos não concordam com esta justificação e acrescentam que não existem diferenças biológicas estabelecidas que possam ter modificado as associações. (37) No entanto, os efeitos relacionados com a alimentação podem diferir por sexo devido à variação hormonal entre homens e mulheres e pela propensão das mulheres a desenvolver tumores proximais e os homens a desenvolver tumores distais e retais. (37)

Uma vez que o cancro colorretal é uma patologia que se desenvolve ao longo de décadas, a alimentação terá um impacto variável no desenvolvimento do cancro ao longo da vida. (32) Estudos sugerem que a restrição energética precoce na infância e o maior consumo de vegetais e vitamina A na adolescência diminuem o risco de cancro colorretal na meia-idade. (32) Comparando os participantes com baixo consumo de carne vermelha ou processada na adolescência e na idade adulta, o alto consumo de carne vermelha e processada na adolescência ou na idade adulta foi associado ao aumento do risco de cancro do cólon, e as

associações parecem ser mais fortes para aqueles com alto consumo destes tipos de carne em ambos os momentos. (32)

A evidência também sugere que a duração do consumo excessivo pode ser um fator relevante na associação entre as carnes vermelhas e processadas e o cancro colorretal. (31) E, embora os resultados sejam inconclusivos, o consumo de carne processada nos últimos quatro anos não foi associado ao aumento do risco de cancro do cólon distal. (31) Os resultados de uma meta-análise sugerem que o maior risco de cancro do cólon distal e cancro retal se verifica após um atraso de pelo menos 4-8 anos desde o momento do consumo. (32) No entanto, são necessários mais estudos, já que existe pouca informação sobre o tempo de ingestão e o risco de cancro colorretal. (31)

O risco de mortalidade por cancro colorretal atribuível à carne vermelha está principalmente agrupado em pessoas com idade inferior a 75 anos, diminuindo progressivamente após essa idade. (33) O risco de morte por cancro colorretal atribuível à carne processada mostra um aumento gradual, embora não perfeitamente linear, com o envelhecimento. (33) Um risco ligeiramente maior pode ser observado em pessoas com 50 anos ou mais. (33) Esta tendência pode ser justificada por dados que mostram que pessoas de meia-idade consomem a maior quantidade de carne processada, em comparação com indivíduos mais jovens e mais velhos e, portanto, o seu risco de cancro colorretal seria aumentado. (33) Por outro lado, existem alguns fatores que justificam a substituição de carne vermelha por carne processada em idosos, como pela maior conveniência por ser pré-preparada, pelo melhor sabor, menor custo, bem como pela deterioração da capacidade de mastigação. (33)

A evidência demonstra que as estimativas de risco relativo foram mais fortes em magnitude nos estudos realizados entre populações norte-americanas em comparação com pesquisas realizadas na Europa e na Ásia. (37) Uma meta-análise de estudos realizados na América do Norte estimou um risco relativo de 1,18, em comparação com um risco relativo de 1,07 calculado para estudos publicados noutros países. (35) Estudos conduzidos na China e no Japão estimaram um risco relativo sumário ainda mais fraco de 1,01. (35) As razões para as diferenças no efeito são desconhecidas, embora a variabilidade nas práticas alimentares, fatores de estilo de vida ou características comportamentais possam contribuir. (35,37)

Além disso, o risco de morte por cancro colorretal devido à ingestão de carne vermelha parece significativamente maior em pessoas que vivem em regiões com maior índice sociodemográfico. (33) O que pode ser justificado por dados que sugerem que o maior consumo se verifica nas regiões de alto rendimento, com diferenças de até 6 vezes entre a América do Norte e a África. (33)

As associações sumárias apresentaram variações por data de publicação, com as estimativas sumárias de risco relativo a tornarem-se mais fracas ao longo do tempo. (35,37) Foi relatado um efeito mais forte entre os estudos publicados antes do ano 2000 (RR sumário= 1,30) em comparação com os estudos publicados após esta data (RR sumário=1,12). (37) Muitos fatores podem potencialmente contribuir para esta observação. (35) Os estudos recentes podem ter feito ajustes para fatores de confusão mais relevantes, os instrumentos dietéticos podem ter melhorado e o tempo de acompanhamento mais longo foi acumulado em algumas coortes, o que podem permitir uma reflexão mais precisa da latência do cancro. (35)

Dada a falta geral de achados consistentes e a ausência de associações fortes e padrões de dose-resposta, parece razoável postular que a carne vermelha não é um fator de risco independente de cancro colorretal. Contrariamente, existe uma constelação mais significativa de fatores da alimentação e de estilo de vida que podem influenciar a carcinogênese colorretal. Porém, do ponto de vista da saúde pública, a redução do consumo de carne vermelha, particularmente carne vermelha processada, e a sua substituição por outros componentes alimentares saudáveis, deve ser considerada para a diminuição do risco de cancro colorretal.

4.1.2 Cancro gástrico

A etiologia do cancro gástrico é multifacetada e apesar da infeção por *Helicobacter pylori* ter um papel preponderante no risco de desenvolvimento de cancro gástrico não cárdico, apenas uma pequena proporção dos infetados desenvolve esta patologia, sugerindo a contribuição de outros fatores de risco. (31,40)

O “Projeto de Atualização Contínua” sobre cancro gástrico, publicado em 2016 e baseado no relatório de especialistas do WCRF/IARC, divulgou que há fortes evidências que a alta ingestão de carne processada aumenta o risco de cancro gástrico não cárdico. (40)

Vários estudos concordam que o consumo de carne vermelha e processada aumenta o risco de cancro gástrico e a maioria deles refere que esta relação é mais preponderante para a carne processada. (25,31,40) No entanto, à semelhança do cancro colorretal, a maioria dos estudos analisados calculou um risco relativo inferior a 2, comparando a mais alta versus mais baixa categoria de ingestão e na análise dose- resposta. (25,31,40)

Além disso, verificou-se uma grande variabilidade nos resultados por tipo de estudo, sendo que as associações mais fortes foram constatadas nos estudos caso-controlo, comparativamente com resultados próximos do valor nulo observados em estudos de coorte. (40) As associações permaneceram estatisticamente significativas após o ajuste para

possíveis fatores de confusão, nomeadamente ingestão total de energia, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, consumo de álcool, ingestão de vegetais, frutas e sal, status socioeconómico e *H. pylori*. (40)

Porém, apesar de ter por base um reduzido número de estudos, considera-se que a carne vermelha pode contribuir, em parte, para o aumento do risco de cancro gástrico, já que as associações permaneceram significativas após ajuste para os principais fatores de risco desta neoplasia. Ainda assim, o cancro gástrico não parece ser um forte preditor independente de cancro gástrico, já que o risco relativo é reduzido e existe variabilidade entre os estudos.

4.1.3 Cancro da bexiga

O cancro da bexiga é bastante comum em países desenvolvidos, sendo mais frequente em indivíduos com idade superior ou igual a 75 anos. (41) Além da idade e do sexo, o tabagismo e a exposição a amins aromáticas são considerados os fatores de risco mais importantes de cancro da bexiga. (31,41) Adicionalmente, existe evidência que sugere que a ingestão de carne é um fator de risco para cancro da bexiga, mas os resultados dos estudos realizados até agora são contraditórios. (31)

Taxas elevadas de cancro da bexiga foram registadas entre os indivíduos que apresentam ingestão mais frequente de carne vermelha em comparação com aqueles com a menor taxa de ingestão diária. (31) Pelo contrário, outros estudos epidemiológicos encontraram uma associação inversa entre o risco de cancro da bexiga e a ingestão de carne vermelha. (31) No entanto, de uma forma geral, a relação entre carne vermelha e cancro da bexiga é mais robusta para a carne processada. (31,41)

Ainda assim, à semelhança dos resultados observados para as neoplasias anteriormente apresentadas, o risco relativo de cancro da bexiga associado ao consumo de carne vermelha processada e não processada, é inferior a 2. (31,41) Novamente, a carne vermelha não parece ser um fator de risco independente de cancro da bexiga.

4.1.4 Cancro da mama

O cancro da mama representa 29% das neoplasias em mulheres, correspondendo ao cancro mais comum neste sexo. (42,43) Dadas as variações internacionais nas taxas de cancro da mama, é crucial identificar fatores de risco modificáveis como um meio de reduzir a sua incidência. (43) A ingestão de carnes vermelhas tem sido indicada como um importante fator de risco alimentar. (43) A evidência sugere que a ingestão de grandes quantidades de

proteínas animais antecipa a menarca, o que constituiu um fator de risco de cancro da mama. (42)

No entanto, o consumo carne vermelha não parece ser um preditor forte de cancro da mama, uma vez que os riscos relativos não foram superiores a 2 e na maioria dos casos não foram estatisticamente significativos. (43–45) Além disso, verifica-se que o risco de cancro da mama associado ao consumo de carne vermelha processada é modestamente superior, comparativamente com a carne não processada. (22,43–45)

Com respeito à menopausa, a evidência sugere que o risco é ligeiramente mais elevado em mulheres na pós-menopausa e mais especificamente para a carne processada. (43,44) Relativamente ao status de recetor hormonal a literatura relata resultados discordantes e, portanto, são necessários mais estudos para elucidar esta relação.

No estudo *Nurses' Health Study II* a associação positiva foi restrita a mulheres com cancro recetor hormonal positivo (recetor de estrogénio (RE) + /recetor de progesterona (RP) +) com um risco relativo de 1,97. Uma associação inversa não significativa foi relatada entre mulheres com cancro de recetor hormonal negativo (RE - /RP -), com um risco relativo de 0,89. (45)

Em contraste, numa análise da *Swedish Mammography Cohort*, associações mais fortes para a ingestão de carne vermelha foram encontradas entre mulheres com cancro RE - /RP - (RR 1,12) do que cancro RE + /RP + (RR 1,10). (45) Além disso, uma associação inversa para a categoria de consumo de carne vermelha mais alta foi relatada entre mulheres com cancro RE + /RP - (RR 0,86). (45)

Outro estudo verificou que a ingestão total de carne vermelha não foi significativamente associada ao risco de tumores RE+/RP+ ou tumores RE-/RP-. (43) No entanto, é importante considerar que hormonas esteróides administradas a animais para promoção do crescimento podem aumentar o risco de tumores positivos para recetores hormonais. (43)

4.1.5 Cancro da próstata

À escala mundial, o cancro da próstata é o segundo cancro mais comum no sexo masculino. (46) Embora a associação entre padrões alimentares e cancro da próstata tenha sido investigada em numerosos estudos epidemiológicos, poucos alimentos foram identificados como potenciais contribuintes para aumentar ou diminuir o risco desta neoplasia. (46) Ao longo da última década foram publicados vários estudos de coorte sobre o consumo de carne vermelha e cancro da próstata e, numa revisão sistemática de fatores dietéticos, foi sugerido

que o alto consumo de carne vermelha pode aumentar o risco deste tipo de cancro, embora os autores não tenham quantificado a relação. (46)

Na maioria dos estudos analisados, a associação entre o cancro da próstata e o consumo de carne vermelha foi fraca, já que o risco relativo foi muito inferior a 2. (39,46,47) Ainda assim, a relação foi mais forte para a carne vermelha processada e para tumores diagnosticados já numa fase mais avançada, nomeadamente cancro da próstata metastático. (46,47)

Wu et al. relataram variações na associação atendendo à idade. Entre os homens com idade inferior a 65 anos, o risco relativo para o consumo total de carne vermelha foi de 2,12, e o risco relativo para homens com 65 anos ou mais foi de 1,21, após ajuste para um padrão alimentar ocidental e outras covariáveis. (46) Em contraste com a análise da carne vermelha, a associação para carne processada foi mais forte entre homens com 65 anos ou mais, comparativamente com homens com idade inferior a 65 anos. (46)

A associação entre as carnes vermelhas e processadas e o cancro da próstata foi mais robusta entre os homens negros, embora as análises tenham sido limitadas a menos de 30 casos nas categorias de maior consumo de carne. (46) Entre os homens negros, o risco relativo para a categoria mais alta de consumo total de carne vermelha processada e não processada foi de 2,0, enquanto o risco relativo para carne vermelha não processada foi de 1,7. (46) As associações foram significativamente elevadas para as categorias de maior consumo de carne processada (RR = 2,4). (46)

Assim, a evidência fornece suporte adicional à noção de que o consumo de carne vermelha ou carne processada não é um fator de risco independente para cancro da próstata, embora possa contribuir para um aumento do risco.

4.1.6 Linfoma não-Hodgkin

O linfoma não-Hodgkin acomoda um grupo heterogéneo de neoplasias do tecido linfóide, correspondendo a 2,7% dos casos de cancro em todo o mundo. (48,49) Embora não sejam consistentes para cada subtipo histológico, existem vários fatores de risco, incluindo infeções, diabetes tipo 2, transfusões de sangue, tabagismo, consumo de álcool, obesidade, exposição solar e à radiação ultravioleta, produtos químicos e tintas de cabelo. (49) No entanto, o fator de risco mais bem estabelecido é a imunossupressão devido a distúrbios imunológicos primários ou deficiências imunológicas adquiridas, apesar destas causas de imunodeficiência grave serem relativamente raras. (48)

Evidência crescente sugere que fatores de estilo de vida e fatores de risco ambientais podem contribuir para um aumento modesto no risco, conjuntamente com a suscetibilidade genética do hospedeiro. (48) Alguns estudos prospectivos associaram a ingestão de carne vermelha e carne processada ao aumento do risco de linfoma não-Hodgkin, mas as evidências são limitadas e inconsistentes, principalmente entre os subtipos histológicos. (48)

O consumo excessivo de carne pode levar à estimulação crônica do sistema imunológico e subsequentemente acarretar maior risco de linfoma ou aumentar a suscetibilidade a microorganismos patogênicos cujas infecções constituem um fator de risco de linfoma não Hodgkin. (49) Além disso, acredita-se que o aumento do risco desta neoplasia, associado ao alto consumo de carne vermelha e processada se deva aos efeitos da gordura e da proteína, existindo evidências consideráveis de que o sistema imunológico é sensível tanto à quantidade de gordura quanto ao grau de saturação. (48)

Os ácidos gordos monoinsaturados e os ácidos gordos polinsaturados ômega-6 diminuem a função imunológica por meio da supressão da proliferação de linfócitos e inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1, interleucina 6 e fator de necrose tumoral, enquanto os ácidos gordos polinsaturados ômega-3 promovem a função imunológica e possuem propriedades anti-inflamatórias. (48) Também foi sugerido que o ácido fitânico, um ácido gordo saturado obtido principalmente através do consumo de carne de ruminantes e laticínios, pode desempenhar um papel nesta relação. (49)

Os estudos analisados nesta revisão relatam uma associação modesta entre as carnes vermelhas e processadas e o risco de linfoma não-Hodgkin, já que os riscos relativos calculados são inferiores a 2. (48,49)

A análise por subtipo histológico não revelou associação estatisticamente significativa com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células ou linfoma folicular, mas constatou uma associação estatisticamente significativa entre carne vermelha e processada e linfoma difuso de grandes células B. (48) Uma vez que os subtipos de linfoma não Hodgkin se desenvolvem a partir de diferentes estádios de diferenciação de linfócitos, é expectável que os vários fatores de risco desempenhem papéis distintos no seu desenvolvimento. (49) Porém, o resultado das associações relatadas pode ser influenciado pela frequência relativa dos subtipos entre os casos nas populações estudadas, tornando questionável o uso de todos os linfomas não Hodgkin como desfecho. (49)

4.2 Carnes vermelhas e as doenças cardiometabólicas

O estilo de vida, especialmente padrões alimentares não saudáveis, representam um importante adjuvante no desenvolvimento de DCV e seus fatores de risco associados, tais como hipercolesterolemia, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2. (50) Por outro lado, uma alimentação saudável exerce efeitos benéficos na saúde cardiovascular. (50)

Vários estudos comprovaram um aumento da mortalidade cardiovascular, associado ao maior consumo de carne vermelhas. (25,30,39,47,51–53) Mais uma vez, a maioria dos estudos relatam evidências mais significativas para a carne processada, comparativamente com a carne vermelha fresca. (25,26,31,40,51,53)

Adicionalmente, existe evidência de que o aumento do risco associado às carnes processadas é relativamente maior nas mulheres do que nos homens. (26,31,53) No entanto, esta informação não é consensual e existem estudos que relatam o contrário. (51) Assim, não está claro se essas diferenças na associação são devidas a diferenças fisiológicas entre os sexos ou simplesmente devido a diferenças nos estudos selecionados. (51)

4.2.1 Acidente Vascular Cerebral

Na maioria dos países desenvolvidos, o AVC continua a ser uma importante causa de incapacidade e morte, representando enormes custos em saúde. (54,55) De acordo com o relatório da *American Heart Association*, anualmente 795.000 pessoas sofrem um AVC e a cada 4 minutos alguém morre da doença. (56)

Assim, é essencial controlar os fatores de risco, com vista a interromper o aumento das taxas de prevalência de AVC em todo o mundo. (55) Entre os fatores de risco de AVC, os hábitos alimentares são um dos fatores modificáveis mais importantes, que devem ser foco de intervenção em saúde pública. (55)

Várias estudos de coorte prospectivos e meta-análises mostram que a alta ingestão de carnes vermelhas e processadas está relacionada com um aumento do risco de AVC. (25,47,50,54–56) Adicionalmente, tal associação parece mais forte para a carne processada, comparativamente com a carne vermelha fresca. (25,30,47,50,54–57) No entanto, os resultados de vários estudos demonstram um risco relativo inferior a 2, o que não sustenta a hipótese de uma forte relação entre ambas as variáveis. (25,47,54,55)

Os AVC's podem ser classificados em 2 categorias principais: isquêmico e hemorrágico, sendo o AVC isquêmico o tipo predominante, representando 87% de todos os casos. (55,56) De uma forma geral, o AVC isquêmico é o subtipo que apresenta maior relação com o

consumo de carne vermelha. (25,47,54–56,58) Adicionalmente, uma meta-análise refere que estudos com participantes do sexo masculino mostraram uma associação mais forte entre ingestão total de carne vermelha e de carne processada e o risco de AVC. (55)

4.2.2 Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pode ocorrer por diminuição da capacidade pancreática de produção de insulina ou quando o corpo não consegue usar efetivamente a insulina que produz, devido ao desenvolvimento de resistência. (59,60) Trata-se de uma doença crônica, cuja prevalência global tem vindo a aumentar rapidamente. (61) Além disso, é apontada como uma das principais causas de doença prematura, representando enormes custos em saúde. (62)

A implementação de estratégias eficazes de prevenção da DM2, bem como programas de detecção precoce, é de grande importância para reduzir a carga da doença. (61) Fatores que provavelmente contribuem para o aumento da prevalência de DM2 incluem o predomínio de fatores de risco modificáveis, como obesidade, sedentarismo e hábitos alimentares pouco saudáveis. (60)

Alguns estudos relataram que o consumo de carne vermelha, processada ou fresca, está associado à incidência de DM2. (25,26,31,47,53,57,58,60–63) No entanto, a associação não parece tão robusta para a carne vermelha não processada, sendo que vários estudos relataram uma associação inversa ou nula entre a ingestão deste tipo de carne e a incidência de DM2. (25,26,31,47,53,57–60,62,63) A carne vermelha processada comporta duas a quatro vezes mais risco de DM2 do que carne vermelha não processada. (60,62) Porém, na maioria dos estudos analisados, o risco de diabetes mellitus associado ao consumo de carnes vermelhas e processadas é inferior a 50%. (26,31,53,60–63)

Além disso, o ajuste para o IMC atenuou a associação entre a ingestão de carne vermelha e o risco de diabetes, o que sugere que a associação entre a ingestão de carne vermelha e o risco de diabetes pode ser parcialmente mediada pelo excesso de peso e obesidade. (63)

O risco relativo foi consistentemente mais baixo em estudos baseados na população asiática e consistentemente mais alto para estudos realizados na população dos EUA e Europa. (60,61) Uma questão importante ao interpretar essas observações é a variação no consumo de carne vermelha, sendo que em estudos europeus e americanos a ingestão média de carne vermelha é aproximadamente 1,5 vezes maior em comparação com estudos asiáticos. (60,61) Assim, é possível que a ingestão relativamente baixa de carne vermelha não seja suficiente para aumentar a incidência de DM2 entre a população asiática. (60)

Steinbrecher et al. e o relatório do consórcio *InterAct* relataram um risco relativo ligeiramente mais alto em homens do que em mulheres, e os primeiros relatam também um risco relativo mais elevado em caucasianos do que em nipo-americanos. (58)

Conclusões de uma revisão sistemática, embora baseada num número reduzido de estudos, revelam que uma alimentação rica em carnes vermelhas e processadas antes da gravidez, está significativamente associada com o risco de diabetes gestacional. (47)

Apesar das provas serem robustas, e dos dados de vários estudos levarem à conclusão de que o consumo, a longo prazo, de quantidades crescentes de carne vermelha e particularmente, de carne processada, pode resultar no aumento no risco de diabetes tipo 2, a evidência sustenta a ideia de que a etiologia da diabetes mellitus tipo 2 é multifatorial e envolve mais do que apenas um alimento ou mecanismo. (31,40,59,61) Porém, do ponto de vista da saúde pública, a redução do consumo de carne vermelha, particularmente carne vermelha processada, e sua substituição por outros componentes alimentares saudáveis, deve ser considerada para a diminuição do risco de diabetes mellitus tipo 2. (63)

4.2.3 Doença Arterial Coronária

Várias meta-análises demonstraram um aumento no risco de doença arterial coronária, associada ao consumo de carnes vermelhas e processadas. (57) No entanto, algumas meta-análises não encontraram evidência de tal associação para a carne vermelha fresca (26,31,47,57), ou esta foi mais fraca comparativamente com a carne processada (30,50,53). Apenas um estudo relatou diferenças entre os sexos na associação entre consumo de carne vermelha e mortalidade por doença arterial, mostrando uma associação significativa em homens, mas não em mulheres. (51)

No estudo caso-controlo multicêntrico "CARDIO2000", o aumento de 60g no consumo de carne vermelha cozinhada por mês foi associado a uma probabilidade quase 2 vezes superior de sofrer de enfarte agudo do miocárdio ou angina instável, após o ajuste de vários fatores clínicos, sociodemográficos e de estilo de vida. (25)

4.3 Carnes vermelhas e o risco de mortalidade prematura

Existe evidência crescente de que o consumo de carne vermelha está relacionado com morte prematura, incluindo morte por DCV e cancro, mas os resultados não são totalmente consistentes. (52) Alguns estudos epidemiológicos encontraram uma associação positiva entre a ingestão de carne vermelha, particularmente carne processada, e o risco de mortalidade total. (25,26,33,39,47,51,52)

Vernooij et al. observaram uma pequena diminuição no risco de mortalidade por todas as causas associada a padrões alimentares com reduzida ingestão de carne vermelha ou processada. (64) No entanto, a evidência foi classificada com certeza "muito baixa" devido à inconsistência entre os estudos. (64)

A ingestão moderada e alta de carne vermelha não processada foi associada a menor sobrevida apenas quando acompanhada de alta ingestão de carne processada. (47) Na análise estratificada por consumo de carne vermelha não processada e processada, o consumo de 65-100 g dia de carne vermelha não processada não foi associado a menor sobrevida quando o consumo de carne processada foi limitado a aproximadamente 20 g dia. (47)

Um estudo com mais de 74.000 homens e mulheres suecos descobriu que, em comparação com o não consumo, o consumo de carne vermelha > 100 g/d está associado a uma sobrevida mais curta, podendo ir até 2 anos para participantes que consomem uma média de 300 g/d. (30) Além disso, a literatura estima que 3,3% das mortes poderiam ser evitadas se os participantes consumissem menos de 20 gramas de carne processada por dia. (26)

Vários outros estudos relatam uma relação significativa entre o risco de morte e a elevada ingestão de carne vermelha e processada. (26,30,33,47) Novamente, o risco é mais pronunciado com o consumo de carne vermelha processada, sendo que estudos relatam que não existe associação entre mortalidade prematura e ingestão de carne vermelha fresca. (26,30,33,47,51) Além disso, nos estudos analisados o risco de mortalidade não excede os 50%. (26,30,33,47,51)

Nos estudos *Health Professionals Follow-up Study* e do *Nurses' Health Study*, verificaram um aumento do risco de mortalidade global associado ao aumento do consumo de carne vermelha, sendo que esta relação persiste após a exclusão de fatores de confusão tais como idade, raça, IMC, antecedentes de doenças, hábitos tabágicos, pressão arterial, perfil lipídico, atividade física, consumo de álcool e outros parâmetros nutricionais. (26) Nos indivíduos do sexo masculino o aumento do risco foi mais pronunciado do que nos indivíduos do sexo feminino, quando se comparam as categorias extremas de consumo. (26)

4.4 Análise da evidência

Está bem estabelecido que uma relação causal é mais provável quando a associação é forte (tipicamente riscos relativos acima de 2,0), há um claro efeito dose-resposta (ou seja, aumento do risco com o aumento da exposição) e os resultados são consistentes (por exemplo, entre estudos e desenhos de estudo). (35)

O grupo de trabalho da IARC concluiu que para cada 50 gramas de carne processada ingerida, o risco relativo de cancro cólon aumentava em 18% em comparação com aqueles que comem menos carne processada. (65) Comparativamente com outros agentes cancerígenos conhecidos, esta associação aparenta-se pouco sólida. (65) O aumento do risco de cancro de pulmão associado ao tabagismo é de 1.000 a 3.000%. O aumento do risco de cancro de fígado associado à ingestão de grãos contaminados com aflatoxina é de cerca de 600%. (65) O consumo pesado de álcool aumenta o risco de cirrose hepática em 7 a 20 vezes em relação ao consumo leve ou nenhum consumo. (66) Em contraste, o consumo de carne raramente aumenta o risco de qualquer condição com a qual tenha sido associado em mais de 1,5 vezes.

Além disso, é essencial ressaltar que em doenças crônicas não transmissíveis com múltiplos fatores de risco, é improvável que um único mecanismo explique grande parte da sensibilidade diferencial para o desenvolvimento dessas doenças. (66) Isso sugere que qualquer que seja o papel que a alimentação ou outros fatores ambientais possam desempenhar, não devemos supor que um único fator seja dominante, a menos que o risco relativo associado a ele seja excepcionalmente forte (pelo menos 10 vezes), como a exposição ao fumo do tabaco ou fibras de amianto. (66)

Por outro lado, não tem havido um uso consistente de qualquer desenho de estudo e os resultados examinados não são consistentes, tornando difícil comparar os seus achados. (22)

Não foram identificados ensaios clínicos randomizados que avaliam os efeitos do consumo de carne vermelha processada ou não processada e desfechos de doenças crônicas. (57,66) Isso não é surpreendente, considerando os custos, tamanho da amostra e intervalo de tempo necessários, bem como a questão da adesão ao aconselhamento dietético em ambos os grupos de intervenção e controle. (57,66) Por outro lado, existe também a questão ética, já que ao considerar a carne um fator de risco para qualquer desfecho de doença, com base na interpretação dos dados existentes, não seria ético alimentar um grupo de indivíduos com uma quantidade de carne que se esperaria levar a riscos para a saúde. (66)

Portanto, a maioria dos dados disponíveis para basear as recomendações dietéticas é derivada de estudos observacionais. (66) Entre os estudos observacionais, os estudos de caso-controle não são considerados ideais para avaliar a causalidade devido à recordação diferencial da dieta entre casos recentemente diagnosticados com uma doença grave e controles que não têm essa doença. (66) Os estudos transversais, que são feitos num único momento, não têm a capacidade de estabelecer relações causa efeito por si mesmos. (66)

Assim, a melhor evidência disponível provém de coortes prospetivas, embora estes estudos possam ser limitados por erros de classificação e confusão residual. (57,66) Os estudos de coorte são geralmente projetados para que os participantes não tenham doenças graves diagnosticadas e que a sua alimentação seja avaliada no início de um estudo e, às vezes, em intervalos regulares durante o acompanhamento prolongado. (66) Esta última distinção é importante porque os estudos que aplicam apenas uma única determinação da ingestão alimentar assumem que a dieta dos participantes não muda ao longo do acompanhamento, que é frequentemente de 10 a 20 anos quando as doenças crônicas são avaliadas. (66) A suposição de que a dieta não muda acentuadamente ao longo do tempo é quase certamente errônea e pode provavelmente afetar os resultados. (22,41,49,66)

Também é importante considerar que a maioria dos estudos prospetivos calculou o grau de risco comparando os patamares extremos de ingestão de carne vermelha, excluindo assim a maioria dos consumidores que consomem quantidades moderadas de carne. (22,45)

Além disso, estudos com curtos prazos de acompanhamento são abundantes na literatura, mas são de pouco valor devido à possibilidade de causalidade reversa, ou seja, a presença de doença não diagnosticada resultar em mudanças na alimentação. (66)

Um problema geral dos estudos observacionais é a heterogeneidade, que pode resultar de diferentes fatores, incluindo desenho do estudo, tamanho da amostra, pontos de coorte analítica de exposição, fatores demográficos, métrica de exposição alimentar, tamanhos das porções ou o método pelo qual as categorias de ingestão são analisadas. (22,37,38,66) Raramente a exposição será determinada exatamente da mesma forma em estudos epidemiológicos. (38) Mesmo que esses fatores sejam ajustados através de métodos estatísticos, a confusão residual, bem como a confusão não controlada, é uma preocupação proeminente ao tentar avaliar os efeitos independentes da ingestão de carne vermelha. (38) A classificação errônea da ingestão pode influenciar as estimativas sumárias de risco relativo e pode limitar a interpretação da associação. (37,65,66)

Outra questão que potencialmente enfraquece a capacidade dos estudos observacionais de fornecer evidências sólidas de uma relação causal entre um alimento e o resultado de uma doença é o grande número de comparações num estudo. (65) Por convenção, a maioria dos cientistas usa o nível de significância estatística de 5%. Por exemplo, num estudo com 125 itens alimentares num questionário típico de frequência alimentar, 40 nutrientes e 50 desfechos de doenças ou fatores de risco, existe um total de 406.250 resultados possíveis. (65) Cinco por cento desse número significa que 20.312 podem ser falsos positivos. Se usássemos uma barreira mais alta para declarar significância entre os endpoints, como 0,5%, os falsos positivos seriam reduzidos em 90% e a maioria das alegações sobre

alimentação e doença deixariam de ser consideradas estatisticamente significativas. (65) Assim, um grande número de elementos num estudo aumenta o poder estatístico, mas pode fornecer uma falsa sensação de que uma associação é significativa. (65,66)

É difícil isolar analiticamente os efeitos separados da carne vermelha de outros fatores dietéticos, de estilo de vida, socioeconômicos e clínicos, sendo que a multicolinearidade desempenha um papel importante nestes casos. (35) A multicolinearidade refere-se ao fenómeno estatístico que ocorre quando dois ou mais fatores num modelo de regressão são altamente correlacionados, dificultando a estimativa de efeitos independentes de um único componente dietético. (35) A epidemiologia nutricional é particularmente propensa à multicolinearidade, já que a dieta é uma mistura complexa de alimentos, nutrientes e outros constituintes. (35)

Por vezes, as estimativas sumárias foram levemente atenuadas após ajuste para possíveis fatores de confusão relevantes, indicando a importância de medir e ajustar para fatores que podem estar relacionados tanto ao consumo de carne vermelha quanto aos vários desfechos de doença. (35,37)

O maior consumo de um determinado alimento tende a estar associado a uma maior e menor ingestão de outros alimentos e nutrientes que também podem influenciar o risco de doenças. (35,38) Muitos estudos relatam que a alta ingestão de carne vermelha está correlacionada com fatores que foram associados ao aumento do risco de várias doenças crónicas, tais como IMC elevado, tabagismo e ingestão de álcool. (30,32,35,37,38,53,65,66) Porém, o elevado consumo deste alimento está inversamente associado a fatores sugeridos como protetores, tais como atividade física, ingestão de frutas e vegetais e estatuto socioeconómico. (30,32,35,37,38,53,65,66)

Nem todos os estudos fizeram ajustes abrangentes para uma variedade de potenciais fatores de confusão, o que pode causar superestimação dos efeitos nocivos do consumo de carne vermelha. (52,57,65) Assim, é possível que as associações entre a ingestão de carne vermelha e os vários desfechos mencionados possam estar relacionadas com um estilo de vida menos saudável e com a não adesão às várias recomendações de saúde, em vez dos efeitos nefastos diretos da ingestão de carne. (52,57,65)

Há um grande problema do erro de medição em nutrição, e particularmente em estudos que dependem de auto-relatos de ingestão nutricional, sendo que podem afetar as estimativas de ingestão de nutrientes em 50% ou mais. (66) Outro ponto fraco da maioria dos estudos observacionais de longo prazo é o uso de um questionário de frequência alimentar para estimar a ingestão alimentar. (49,52,54,65–67) Muitos questionários de frequência

alimentar perguntam apenas sobre a frequência de consumo, não sobre o tamanho da porção. (65,66) A maioria das pessoas que são questionadas sobre sua alimentação habitual no último ano são influenciadas pelo que comeram nas últimas semanas. (65) E há poucos testes verdadeiramente objetivos que podem ser usados para validar se o questionário capturou com precisão a ingestão alimentar. (65)

Utilizando este método, os erros de medição e classificação da exposição são inevitáveis e a medição imprecisa do consumo de carne vermelha pode levar à subestimação das estimativas de risco. (52,54,56,67) Por outro lado, nos questionários de frequência alimentar existe a tendência para superestimar a ingestão dos alimentos considerados saudáveis, enquanto os percebidos como não saudáveis são sistematicamente subestimados por muitos entrevistados. (66)

Outro problema, prende-se com o facto de não existir uma definição universalmente aceite de “carne vermelha”, para além de existirem estudos que não definem esta variável. (22,37,38) Além disso, esta definição pode até variar atendendo a questões culturais, localização geográfica e disponibilidade de alimentos. (37,38)

De facto, vários estudos importantes sobre o consumo de carne vermelha incluíram carnes processadas nesta categoria, limitando a inferência sobre os efeitos apenas de carnes vermelhas não processadas. (57) Além disso, as carnes processadas podem ter incluído pequenas quantidades de aves processadas, o que teoricamente poderia ter efeitos menores e subestimar os efeitos das carnes vermelhas processadas. (57)

Apesar das claras limitações da literatura existente, a maioria das organizações que fazem recomendações dietéticas para a saúde considera que devem fazer recomendações usando os melhores dados disponíveis e geralmente desconsideram a insuficiência dos dados sobre os quais as recomendações são formuladas. (66)

A conclusão é que não existe boa evidência de que o consumo de carne vermelha ou processada esteja ligado à mortalidade e às várias doenças mencionadas, mas isso não significa que comer qualquer quantidade de carne seja compatível com uma boa saúde. Como qualquer alimento ou nutriente, o consumo excessivo provavelmente está associado a efeitos adversos para a saúde.

Permanece a questão: o maior consumo de carne vermelha é simplesmente um marcador para um conjunto de características de estilo de vida que aumentam o risco de doenças?

5 Mecanismos associados aos malefícios das carnes vermelhas

Ainda não foram devidamente esclarecidos os mecanismos por trás dos aparentes efeitos adversos da carne vermelha e processada na saúde humana. (26,68) No entanto, considera-se que existem vários fatores que atuam individualmente ou em conjunto. (26,39)

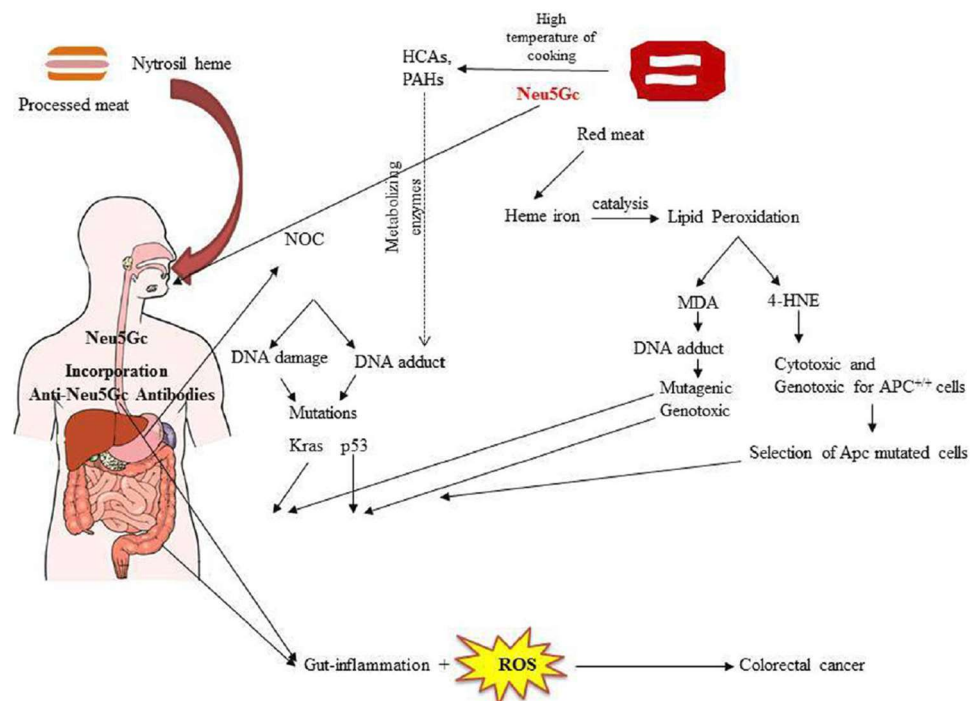


Figura 1. Mecanismos associados aos malefícios das carnes vermelhas (69)

Dentro dos possíveis mecanismos envolvidos destacam-se os compostos adicionados durante a sua preparação ou processamento, nomeadamente os compostos N-nitrosos (CNNs) (27–29,31,32,34,36,39,44), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) (27,29,32,34,36,37,39) e as aminas aromáticas heterocíclicas (AAHs) (27,29,32,34,36,37,39,68)

Os produtos finais de glicação avançada também são considerados nefastos para a saúde e estão principalmente associados ao risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. (60,62,63)

A carne processada contém níveis elevados de nitratos e nitritos que são comumente adicionados para melhorar a cor e o sabor e que, por sua vez, são precursores de CNNs. (27–29,44,51,67) Estes componentes também estão associados a efeitos nefastos na saúde.

O ferro heme também atua através de diversos mecanismos e desempenha um papel preponderante na associação entre o consumo de carnes vermelhas e os efeitos adversos na saúde humana. (27–29,32,34,44,60,62,67,68) A peroxidação lipídica é ainda apontada como um mecanismo adicional. (27,29)

Outro componente da carne vermelha, o ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc), que foi associado ao aumento do risco de desenvolver cancro colorretal. (27) O N-óxido de trimetilamina (T-MAO) produzido pelo microbioma intestinal a partir de compostos abundantes na carne vermelha também está associado a distúrbios metabólicos e doença arterial coronária. (47)

Postula-se ainda que os componentes da dieta são fortes determinantes da função e composição do microbioma intestinal. (36,68) Assim, a disbiose pode induzir alterações na expressão genética do hospedeiro e na resposta inflamatória, promovendo um microambiente oncogénico, que favorece o desenvolvimento de cancro colorretal. (36,68)

O alto teor de sódio das carnes processadas é um fator bem reconhecido no desenvolvimento de hipertensão arterial, fator de risco muito importante de doenças cardiometabólicas. (51,57,62)

A ingestão abundante de gordura saturada (34,60,62,67) e de proteína (68,70,71), associados ao elevado consumo de carne vermelha também podem contribuir para os malefícios referidos. No entanto, nem o excesso de gordura ou de proteína podem explicar totalmente a ligação entre o consumo de carne vermelha e processada e os riscos de cancro colorretal, uma vez que estes macronutrientes também estão presentes em laticínios, peixes e aves, alimentos não associados ao aumento da incidência desta neoplasia. (70)

Abordaremos agora, com mais detalhe, estes vários constituintes e mecanismos da sua ação deletéria na saúde.

5.1 Animas Aromáticas Heterocíclicas e Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos

O método de cozinhar a carne a elevadas temperaturas ou exposta diretamente sobre uma chama aberta pode levar à formação de aminas aromáticas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, substâncias que têm sido propostas como potenciadores do processo carcinogénico. (22,31,37,38,43,44,47,68,72,73)

As AAHs são compostos mutagênicos formados pela reação de Maillard, que envolve a quebra dos anéis de tetrapirrol, entre creatina ou creatinina, aminoácidos livres e açúcares em carnes cozinhadas em altas temperaturas, especialmente acima dos 150 °C. (27,74)



Figura 2. Exemplo da ocorrência da reação de Maillard (75)

Os HAPs são formados pela combustão incompleta de substâncias orgânicas. (27,34) As principais fontes de exposição aos HAPs são o consumo de alimentos ou água contaminados, a inalação dos compostos do fumo do tabaco, escape de automóveis e ambientes contaminados. (27,70)

Dentre as centenas de HAPs formados por fontes naturais e antropogênicas, o benzopireno é o mais estudado. (27,70,74) A carne e seus derivados representaram 19% da ingestão total de benzopireno na alimentação e este é classificado como cancerígeno do grupo 1 pela IARC. (27,70)

Os alimentos podem ser contaminados tanto com HAPs de fontes ambientais quanto com HAPs formados durante a preparação dos alimentos. (27,70,74) No caso de a carne ser grelhada em chama direta, os sucos de gordura/carne geralmente pingam no fogo quente, produzindo chamas contendo vários HAPs que podem aderir à sua superfície. (27,70,74) Conseqüentemente, uma redução considerável nas concentrações de HAPs em alimentos pode ser obtida evitando a pirólise da gordura que cai nas chamas. (30,70) No entanto, os HAPs também podem ser produzidos durante a cura e o processamento dos alimentos, por exemplo, quando a defumação é usada como método de preservação. (27,70)

A carne cozinhada usando métodos em chama aberta, como o churrasco, produz carne com até 130 pg/kg de HAPs em comparação com os valores médios de 0,01-1 pg/kg em alimentos crus, enquanto níveis tão altos quanto 200 pg/kg são encontrados em carnes defumadas. (27)

Assim, as formas mais saudáveis de cozinhar são com os alimentos aquecidos em panela em meio aquoso, como os estufados e os guisados, como é típico da alimentação mediterrânea. Grelhar, fritar e assar está na origem da formação destes compostos deletérios, enquanto cozinhar lentamente a vapor ou cozinhar por períodos mais prolongados não produz quantidades significativas destes produtos. (27,34,47,59)

Outro método eficiente para reduzir a exposição a HAPs e AAHs consiste na remoção mecânica do material carbonizado e enegrecido da superfície de carne. (30,70) Além disso, deve-se considerar o desencorajamento de “carne bem passada”, dando preferência a tempos de preparação mais longos e a temperatura mais baixas. (70) O que, por outro lado, aumenta problemas de contaminação, nomeadamente em grávidas e quando se ingere carne de porco. De facto, não há soluções ideais.

Os HAPs não são genotóxicos, mas são ativados por meio da metabolização. (27,47,70) Durante o seu processo de metabolização são formados metabólitos reativos que podem ligar-se covalentemente às bases do DNA produzindo adutos, através da formação de ligações N-C nas bases guanina. (27,47,70) Se o dano ao DNA não for reparado corretamente, podem ser induzidas mutações que podem contribuir para o desenvolvimento do cancro colorretal. (70) Adicionalmente, considera-se que os HAPs podem interferir com a apoptose. (47)

Os AAHs são genotóxicos e são absorvidos pelo trato gastrointestinal humano. (47) O carcinógeno dietético *amino-3-methylimidazo[4,5-f] quinolone* (IQ), uma das AAH mais difundidas na alimentação humana, causa danos diretos ao DNA após ativação por enzimas microsossomais intestinais. (68)

As AAHs geralmente não são consideradas muito importantes nas propriedades carcinogénicas da carne, uma vez que requerem bioativação pela N-acetiltransferase 2 (NAT2) para funcionar como mutagénicos/carcinógenos. (31,70) Assim, o risco de cancro associado às AAHs na alimentação pode variar de acordo com as diferenças genéticas nas enzimas metabolizadoras envolvidas. (22,31,70)

A NAT2 é uma enzima polimórfica que segrega os indivíduos em fenótipos bioquímicos, variando de acetiladores lentos a rápidos. (43) Foram identificados mais de 25 polimorfismos genéticos de NAT2. (73) Supõe-se que níveis mais altos de adutos de DNA são formados por O-acetilação de AAHs em acetiladores rápidos de NAT2, comparativamente com acetiladores lentos. (43,73) Portanto, essas diferenças na atividade enzimática podem modificar o efeito carcinogénico da carne vermelha. (43)

É notável que as populações com a frequência mais alta do fenótipo de acetilação rápida tenham também as taxas de incidência de cancro colorretal mais elevadas do mundo (nativos do Alasca e nipo-americanos). (73) Por outro lado, as populações com a frequência mais baixas do fenótipo de acetilação rápida têm taxas de cancro colorretal muito baixas (por exemplo, no Norte de África). (73)

Porém, as AAHs e os HAPs não são compostos específicos das carnes vermelhas e processadas, uma vez que também são gerados ao cozinhar outros alimentos, incluindo aves ou peixes e estes não são considerados cancerígenos. (28,34,39,47,70) Assim, é improvável que estes compostos sejam isoladamente responsáveis pelos malefícios das carnes vermelhas e processadas na saúde humana.

5.2 Produtos finais de glicação avançada

Durante o processo de preparação das carnes vermelhas ou processadas a elevadas temperaturas existe produção de produtos finais de glicação avançada. (47,59,62) Estes compostos são produzidos através da reação de Maillard, na proteína muscular mioglobina, conferindo uma cor acastanhada à carne. (47,58,77) Ocorrem após a reação entre grupos carbonila em açúcares e grupos amina em proteínas, DNA e lipoproteínas para formar proteínas glicadas. (77)

Os produtos finais de glicação avançada são produzidos em grandes quantidades em produtos de origem animal ricos em proteínas e gorduras. (77) As carnes vermelhas e as processadas, em particular, tem os níveis mais elevados de produtos finais de glicação avançada por 100g de alimento. (47,58)

Estes produtos são absorvidos proporcionalmente às quantidades consumidas e têm conhecidos efeitos deletérios no organismo humano. (77) Dos 10-30% dos produtos finais de glicação avançada absorvidos no intestino, 2/3 ficam retidos nos tecidos e 1/3 é excretado na urina e nas fezes. (47,77)

Os produtos finais de glicação avançada são compostos pró-oxidantes e pró-inflamatórios com significado patogénico na diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações. (47,58,59,62,77) Os produtos finais de glicação avançada, como a hemoglobina glicada, são biomarcadores da exposição geral à glicose. (59)

Os produtos finais de glicação avançada promovem o stress oxidativo e inflamação, através da sua ligação a recetores da superfície celular ou ligação cruzada com proteínas, alterando a sua estrutura e função. (58) Estes produtos ligam-se aos seus recetores em membranas de células vulneráveis, levando à formação de espécies reativas de oxigénio e moléculas pró-

inflamatórias e pró-sinalizadoras. (59) Por exemplo, o acúmulo destes produtos nas membranas sub-retinianas e nos microvasos está implicado na retinopatia diabética e nas cataratas. (59)

Adicionalmente, a ligação aos seus recetores na membrana celular, desencadeia a ativação de proteínas quinases, ativando vias responsáveis pela proliferação celular e crescimento tumoral. (77)

Os produtos finais de glicação avançada podem ainda aumentar a produção de proteína C reativa, fator de necrose tumoral alfa, molécula de adesão vascular celular 1, interleucina 1-beta e interleucina 6, através da geração de espécies reativas de oxigénio. (47)

Os produtos finais de glicação avançada promovem a produção do fator endotelial vascular (VEGF) nas células endoteliais. (59) O VEGF medeia a aterosclerose através de mecanismos como angiogénese e produção de prostaciclina em células endoteliais, inibindo a atividade fibrinolítica. (59) Contribui ainda para o aumento do inibidor do ativador do plasminogénio 1, promovendo um ambiente trombótico. Outros mecanismos observados incluem a promoção da oxidação de LDL, calcificação e ativação do sistema renina angiotensina, levando à falência de órgãos. (59)

A evidência sugere que níveis elevados de produtos finais de glicação avançada circulantes podem alterar a resposta do endotélio vascular, reduzindo a produção de óxido nítrico, ou inibindo a sua atividade. (77)

Uma dieta restrita em produtos finais de glicação avançada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 diminuem os marcadores de stress oxidativo e inflamação e promovem a função endotelial e sensibilidade à insulina. No entanto, ainda não está claro se os produtos finais de glicação avançada da dieta influenciam a sensibilidade à insulina. (47)

5.3 Compostos N-nitrosos

O organismo humano está constantemente exposto a compostos N-nitrosos exógenos através do fumo do cigarro e de alimentos contendo nitritos e nitratos, incluindo a carne vermelha e processada. (31,71) Os CNNs também podem ser formados endogenamente por meio da nitrosação, que envolve a adição de um grupo nitroso, às aminas e amidas produzidas pela descarboxilação bacteriana de aminoácidos no cólon. (27,31,37,38,55,68)

A nitrosação ocorre na presença de agentes nitrosantes, que são encontrados nos nitritos usados para conservar a carne, mas também podem derivar dos nitratos. (55)

Embora os produtos lácteos e a cerveja contenham CNNs, a maioria é formada na carne processada através da salga com nitritos ou defumação, pois estes métodos envolvem a adição de todos os precursores necessários para a formação de CNNs. (27,47,70)

Como quase nenhuma amina está presente na carne fresca e a sua concentração de nitrito e nitrato é bastante baixa, a formação de nitrosaminas na carne fresca tem sido considerada bastante improvável. (27,70) Por outro lado, uma dieta rica em carne vermelha aumenta a produção endógena de CNNs em humanos, uma vez que o ferro heme atua como catalisador na formação destes compostos. (27,34,68,70,72,76)

Os CNNs incluem todas as substâncias com grupos N-nitrosos, incluindo nitrosaminas, nitrosamidas e nitrosoguanidinas. (70,71,76) São agentes alquilantes capazes de induzir mutações no DNA que são responsáveis pela proliferação e diferenciação celular. (27,68,70,76)

A alquilação da posição O6 da guanina por CNNs pode levar a transições G → A no gene KRAS e TP53, na mucosa colónica, gástrica, vesical e esofágica, se não reparadas pela O6-metilguanina transferase. (32,70,71,76) As mutações do KRAS são relatadas em mais de metade dos casos de cancro colorretal e desempenham um papel vital na transformação maligna das células epiteliais colorretais. (76) Além disso, os CNNs podem catalisar a formação de espécies reativas de oxigénio que podem causar conversões G→T nos genes KRAS e APC. (76) Assim, pode-se supor que os compostos N-nitrosos favorecem a carcinogénese colorretal, induzindo mutações nos principais genes supressores tumorais (APC e TP53) e oncogenes (KRAS). (76)

As nitrosaminas atuam indiretamente e requerem ativação metabólica para serem mutagénicas e, portanto, têm o potencial de causar danos em qualquer local de ativação. (27,70) Em contraste, as nitrosamidas são mais propensas a causar danos no local de exposição. (27,70)

As nitrosaminas são conhecidas por induzir toxicidade às células beta, diminuindo assim a secreção de insulina, além de provocarem resistência à mesma. (47,59,63) Adicionalmente, contribuem para a geração de espécies reativas de oxigénio, envolvidas na formação de adutos de proteínas, peroxidação de lípidos e ativação de citocinas próinflamatórias. (47,58,59)

No entanto, a produção endógena de nitrito e a importante ingestão de nitrato por meio de outros alimentos reduzem consideravelmente a probabilidade de que esses compostos sejam os únicos responsáveis pelo aumento do risco de cancro colorretal. (70)

5.4 Nitritos e Nitratos

Os nitratos e nitritos, nomeadamente nitrito de potássio e nitrito de sódio, são frequentemente utilizados como aditivos alimentares na carne processada, favorecendo a sua preservação, dado o seu efeito antibacteriano, especificamente contra *Clostridium botulinum*. (29,30,47,63,70) Adicionalmente também contribuem para produzir a característica cor vermelha brilhante, decorrente da sua reação com a mioglobina e impedem a rancificação da carne, ao inibir a oxidação lipídica. (70)

O nitrato ingerido é reduzido a nitrito pela flora bacteriana da boca e do tubo digestivo, através da ação da nitrorredutase bacteriana. (31,71) No trato gastrointestinal, o nitrito reage com aminas, amidas e outros precursores de nitrosação para formar nitrosaminas, nitrosamidas e outros CNNs que são tóxicos e carcinogénicos. (29–31,47,63,70,77,78)

A carne processada contém em média 50% mais nitrato do que carnes não processadas. (47) Esta diferença, pode contribuir para a relação mais forte constatada entre a maior ingestão de carne processada e o risco de várias doenças, comparativamente com a carne vermelha não processada, nomeadamente doenças cardiovasculares, cancro e diabetes mellitus tipo 2.

No estômago, os nitratos e nitritos são metabolizados a óxido nítrico e a óxidos de nitrogénio biologicamente ativos, que são posteriormente absorvidos no intestino delgado. (47,58,78) O óxido nítrico é reconhecido pelos seus efeitos benéficos para a saúde, dado o seu efeito vasodilatador. (47,58) No entanto, em condições de stress resultantes do acúmulo de formas reativas de oxigénio, o óxido nítrico pode ser convertido em espécies reativas de nitrogénio, incluindo dióxido de nitrogénio e peroxinitrito. (78) Estas substâncias estão associadas à carcinogénese, pelos seus efeitos citotóxicos e genotóxicos. (78)

O óxido nítrico, em concentrações elevadas pode causar diretamente quebras nos cromossomas, inibir a reparação do DNA e causar danos em genes supressores tumorais. (78)

Os ácidos gordos poliinsaturados são potenciais alvos das espécies reativas de nitrogénio que induzem a peroxidação lipídica, causando alterações da fluidez da membrana, o que resulta no aumento da permeabilidade dos tecidos. (78) Os “nitritos lipídicos” podem ainda inibir a ativação de plaquetas e macrófagos, promover a secreção de citocinas pró-inflamatórias e a proliferação de células do músculo liso vascular. (78)

As proteínas também são alvos importantes das espécies reativas de nitrogénio, resultando em alterações estruturais que podem causar uma série de consequências funcionais,

incluindo a inibição enzimática e da capacidade de ligação, aumento da suscetibilidade à agregação e à proteólise, bem como alterações na sua capacidade imunológica. (78)

A literatura refere que concentrações elevadas de nitritos no sangue estão associadas a aterosclerose (56–58,66), disfunção endotelial (26,56–58,63,66), disfunção microvascular e hipertensão (58), redução da secreção de insulina (56,57) e resistência à insulina (26,30,58,63,66)

O peroxinitrito é um citotóxico potente, podendo afetar negativamente o sistema cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 e doenças neurodegenerativas. (47,58) Além disso, os nitritos também foram associados ao risco de diabetes tipo 1, embora o mecanismo envolvido não seja claro. (53,58,77)

5.5 Ferro Heme

Correndo o risco de ser desnecessário rever conhecimentos básicos, supostamente bem conhecidos por todos os médicos, queremos relembrar, a este propósito, que o heme é um grupo prostético que se liga a cadeias peptídicas, formado por um ião ferroso (Fe^{2+}) no centro de um grande anel orgânico heterocíclico, de estrutura porfirínica. (27,70,76) Este grupo prostético está presente em proteínas como a hemoglobina, a mioglobina e citocromos, ou seja, as proteínas transportadoras de oxigênio, dada a afinidade do átomo ferroso central para o mesmo. (71)

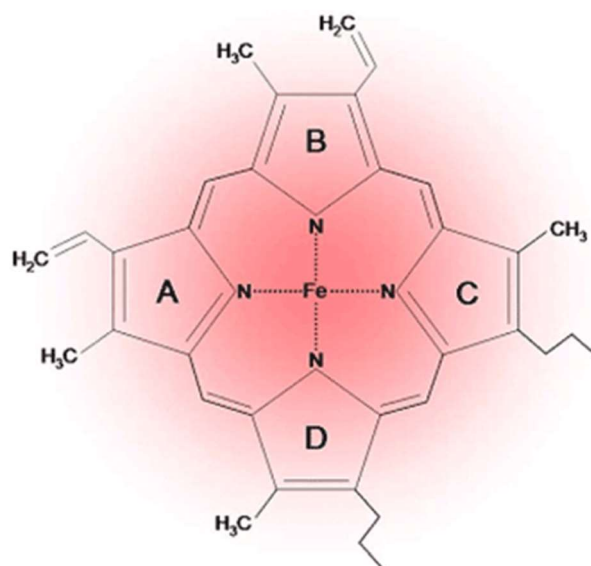


Figura 3. Estrutura do ferro heme, mostrando um átomo de ferro no centro do anel de tetrapirrol (79)

A carne é uma das principais fontes de ferro heme, com a carne vermelha tendo uma concentração dez vezes superior comparativamente à carne branca, mas o seu conteúdo

pode variar muito, dependendo da peça de carne, condições de criação e idade do animal ao abate. (21,27,47)

O teor de ferro na carne processada, é geralmente menor do que na carne não processada, o que não permite explicar a associação mais forte das carnes processadas com as várias doenças mencionadas anteriormente. (53,58)

Em indivíduos que consomem quantidades abundantes de carne vermelha, o organismo não é capaz de absorver todo o ferro heme ingerido. (76) Além disso, a absorção do ferro heme é mínima no sistema digestivo, pois este é encontrado em grandes quantidades nas fezes após o consumo de carne vermelha. (27)

O ferro heme não absorvido atinge o cólon e pode permanecer lá por um tempo considerável, especialmente se houver um tempo de trânsito mais longo devido a dietas com baixo teor de fibras. (27,76) Portanto, a mucosa cólica de indivíduos com ingestão regular de carne vermelha é exposta a concentrações relativamente altas de ferro heme durante um período prolongado. (27,76) Assim, os efeitos carcinogênicos induzidos pelo ferro heme são mais evidentes no cólon, em comparação com outras regiões do trato gastrointestinal. (76)

Quando indivíduos saudáveis consomem uma quantidade baixa a moderada de carne, o ferro heme não é problemático, pois o corpo é capaz de regular rigorosamente a sua absorção, no entanto, se consumido em quantidades excessivas, pode contribuir com efeitos adversos. (59)

A absorção de ferro ocorre no duodeno e jejuno proximal, sendo que o organismo apenas consegue absorvê-lo na forma Fe^{2+} . (21) O ferro heme é absorvido de maneira ligeiramente diferente do ferro não heme, o que pode explicar as diferenças na sua biodisponibilidade, mas esses mecanismos ainda não são bem compreendidos. (21) Acredita-se que a absorção entérica de ferro heme em humanos ocorra por meio de dois mecanismos principais: a endocitose do heme mediada por recetor e o transporte direto do heme pelos transportadores HCP1 (*heme carrier protein 1*) e FLVCR (*feline leukemia virus subgroup C receptor*). (21,76)

Uma vez absorvido, a degradação do heme é catalisada pelas enzimas hemeoxigenase (HO), HO-1 ou HO-2 produzindo Fe^{2+} , biliverdina e monóxido de carbono. (76) A HO-2 é a enzima responsável pelo catabolismo do heme em condições fisiológicas. (76) No entanto, na presença de excesso de heme intracelular, a expressão da isoforma HO-1 acelera, aumentando assim a taxa de degradação do excesso de heme. (76) Esta reação, por sua vez, leva à formação de ferro lábil, que é posteriormente eliminado pelas moléculas de ferritina.

(76) Assim que todas as moléculas da enzima HO-1 e ferritina estiverem saturadas por doses extremamente altas de heme livre, as células acumulam heme livre e ferro lábil. (76)

Existe evidência que indica que o ferro é um metal cancerígeno ou que tem efeitos que coadjuvam a carcinogênese. (34) A literatura sugere que o heme desempenha um papel crucial na ligação entre o risco de cancro colorretal e a ingestão de carne vermelha. (26,30,37,38,70,71) Considera-se também que a alta ingestão de ferro heme na alimentação pode estar associada a outros tipos de cancro incluindo cancro do fígado (21), estômago (21,31), pulmão (21,74), mama (21), rim (21) e da próstata (21,70).

Além disso, vários estudos observaram que a alta ingestão de ferro heme na alimentação está associada ao aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2. (26,47,53,59,63) Pacientes com hemocromatose, uma doença genética caracterizada pela sobrecarga de ferro, apresentam risco aumentado de diabetes, secundário à resistência tecidual à ação da insulina e à secreção deficiente da mesma, como consequência da deposição de ferro pancreático. (77) O ferro também pode aumentar a oxidação de ácidos gordos nos músculos, reduzindo simultaneamente a utilização de glicose. (21,31)

Da mesma forma, quantidades abundantes de ferro heme, podem contribuir para a formação endógena de CNNs, que têm sido associados a doenças cardiovasculares e AVC em vários estudos epidemiológicos. (ARTIGO 67)

Curiosamente, existem alimentos que podem potencialmente eliminar os efeitos citotóxicos e carcinogénicos do ferro heme em produtos da carne vermelha ou processada. (21,76) Um fator conhecido por inibir a absorção de ferro, tanto na forma heme quanto na não-heme, é o cálcio, principalmente na forma de carbonato de cálcio que ocorre naturalmente nos alimentos. (21,76)

As frutas e vegetais são uma fonte importante de fitoquímicos, como polifenóis, carotenóides, tocoferóis e ácido ascórbico, compostos que exibem propriedades antioxidantes, podendo parcialmente contrariar os efeitos deletérios do heme. (21)

Os vegetais verdes contêm uma grande quantidade de clorofila, que é um análogo estrutural do heme. Portanto, a porfirina contida na clorofila pode competir com a porfirina no heme para se ligar aos peróxidos lipídicos formados pela ação de espécies reativas de oxigénio (ROS). (76) Assim, a clorofila pode reduzir a produção de fator heme citotóxico, diminuindo a citotoxicidade e os efeitos hiperproliferativos do mesmo. (76) Além disso, o azeite e outros antioxidantes reduzem evidentemente a citotoxicidade do heme no epitélio intestinal. (76)

Voltando a citar os benefícios da alimentação mediterrânea e as regras base da alimentação saudável, é devido aos mecanismos enunciados, que os riscos e toxicidade da carne vermelha não dependem só da sua natureza, da dose ingerida e das técnicas culinárias da sua preparação, mas também dos alimentos que a acompanham na refeição. Os constituintes nocivos da carne acompanhada de uma quantidade generosa de vegetais despoletarão menos consequências adversas do que se comida apenas com batatas fritas.

Várias hipóteses foram apresentadas para explicar a associação do ferro heme com várias doenças: o efeito catalítico do ferro heme na formação endógena de CNNs (21,27,29,30,34,68,70,71); o efeito catalítico do ferro heme na peroxidação lipídica (21,27,30,34,47,70,71); a metabolização do heme no intestino como um fator citotóxico (27,34,70,71); a atividade pró-oxidante que contribui para a formação de ROS altamente reativas, aumentando o stress oxidativo (29,47,53).

5.5.1 Efeito catalítico do ferro heme na formação endógena de compostos N- nitroso

Foi constatado um aumento dose-resposta na excreção fecal de compostos N-nitrosos em indivíduos que consomem quantidades abundantes de carne vermelha, não observado com proteínas vegetais (70), carne branca (21,70,71), suplementação de ferro (70) ou em indivíduos com ingestão reduzida de carne vermelha (21,76). Este fenómeno deve-se à presença de ferro heme, que catalisa a formação de compostos N-nitrosos no trato gastrointestinal. (21,27,74)

Devido ao nitrato e ao nitrito presentes no sal de cura, o ferro heme ocorre na sua forma nitrosilada na carne vermelha processada. (27) Ao cozinhar a carne vermelha, ocorre libertação da mioglobina do nitrosil heme, com produção de nitrosil heme livre. (71) O nitrosil heme pode atuar como agente nitrosante, promovendo a formação de compostos N-nitrosos potencialmente cancerígenos, no epitélio intestinal. (70) A literatura sugere que o nitrosil heme livre da carne processada é mais tóxico do que o heme nativo da carne vermelha fresca, porque o primeiro tem maior capacidade de induzir a síntese de nitrosaminas. (21,70,71)

5.5.2 Efeito catalítico do ferro heme na peroxidação lipídica

O ferro, como um pró-oxidante que é, atua como um catalisador da peroxidação lipídica e formação de radicais livres. (21,70,76) A peroxidação lipídica induzida pelo ferro heme pode catalisar a formação de aldeídos, incluindo malondialdeído e 4-hidroxinonenal, que promovem a formação de tumores e adutos de DNA, aumentando assim o risco de carcinogénese colorretal. (27,68) A peroxidação lipídica iniciada por heme na membrana

celular leva à inativação de enzimas e recetores ligados à membrana, levando à diminuição da fluidez da mesma. (76)

5.5.3 Ferro heme como um fator citotóxico

O ferro heme, se presente em quantidades excessivas, induz dano epitelial e reduz a morte celular, através da regulação negativa da pentraxina, uma proteína que inibe a apoptose. (29,30,68,71,76) O dano à superfície epitelial leva à hiperproliferação compensatória de células epiteliais nas criptas intestinais e aumenta o risco de cancro colorretal. (27,68,71,76) Concentrações de heme acima de 100 μ M mostraram exercer efeitos citotóxicos em colonócitos humanos num estudo in vitro, feito em colonócitos primários e células tumorais do cólon. (76)

O efeito citotóxico do heme parece ser mediado por um processo de duas etapas, que leva ao aumento da permeabilidade da membrana e subsequente lise celular. As propriedades hidrofóbicas do heme permitem a sua inserção nas camadas lipídicas da membrana plasmática e, em seguida, facilita a peroxidação dos lípidos da membrana, promovendo a formação de espécies reativas de oxigénio. (76)

Os peróxidos lipídicos formados pela ação das ROS, ligam-se covalentemente com o anel protoporfirina do heme formando uma molécula extremamente lipofílica. Acredita-se que esta molécula, o fator heme citotóxico medeia as alterações na renovação e proliferação celular. (ARTIGO 78, 84)

Os radicais livres gerados pela ação do ferro heme, são capazes de ativar a morte celular programada das células epiteliais colónicas, via fator de necrose tumoral (TNF). (76) Além disso, as ROS podem ativar a via de sinalização JNK, que por sua vez induz a ativação de caspases efetoras, resultando na morte celular programada das células do cólon. (76) Por outro lado, o heme acelera a hiperproliferação de células-tronco na região da cripta, levando à hiperplasia. (76) A regulação negativa de inibidores da proliferação celular, pelo heme, pode contribuir para esse processo. (76)

As principais lesões intracelulares do DNA induzidas por ROS são quebras no DNA de fita simples e dupla. (71) As mutações genéticas mais comuns incluem os genes: TP53, KRAS, APC e BRAF. (71,76)

A via de sinalização WNT é responsável pela manutenção da arquitetura epitelial normal, equilibrando a perda de células epiteliais superficiais e a substituição por novas células das criptas. (76) Curiosamente, foi relatado que os principais genes envolvidos nesta via de sinalização são regulados positivamente pela alta ingestão de heme. (76)

5.5.4 Ferro heme e o aumento do stress oxidativo

A abundância de ferro num ambiente rico em oxigénio apresenta condições favoráveis à ocorrência da reação de Fenton, levando à formação de ROS por essa via.(80) O stress oxidativo celular gerado pela acumulação de ROS pode causar danos aos tecidos, em particular às células beta pancreáticas. (21,30,47,59,63) Assim, o ferro pode interferir na síntese e secreção de insulina, efeito proposto na patogénese da diabetes mellitus tipo 2. (21)

Além dos danos às células beta-pancreáticas, as ROS podem prejudicar a fosforilação da tirosina IRS-1 (*insulin receptor substrate 1*) estimulada pela insulina, podem diminuir os níveis de PI3K (*phosphoinositide 3-kinases*) e conseqüentemente inibir a translocação do GLUT4 (*glucose transporter type 4*) para a membrana plasmática, impedindo assim a ação da insulina. (47)

5.6 Peroxidação Lipídica

A peroxidação lipídica é iniciada no estômago e pode ser descrita como um processo em que radicais livres ou espécies reativas de oxigénio atacam lípidos com ligações carbono-carbono duplas, especialmente ácidos gordos polinsaturados, envolvendo a remoção de um hidrogénio e a inserção de um oxigénio. (76,80) O principal produto desta reação é o hidroperóxido lipídico, que é posteriormente degradado, gerando aldeídos reativos, entre os quais malondialdeído (MDA) e 4-hidroxinonenal (4-HNE). (27,71,80) Estes aldeídos podem interagir diretamente com DNA e proteínas ou sofrer oxidação adicional, formando produtos ainda mais reativos. (70)

O MDA é mutagénico, reagindo com a desoxiadenosina, desoxiguanosina e desoxicitidina para formar endogenamente adutos de DNA, que podem induzir mutações genéticas no epitélio intestinal. (27,70,76) Níveis aumentados deste aduto foram encontrados em células de biópsias colorretais de pacientes com adenoma, em comparação com indivíduos sem adenoma. (70) O principal aduto mutagénico do DNA de origem MDA é o M1G. O M1G é encontrado em pequenas quantidades no fígado, glóbulos brancos, pâncreas e tecidos mamários de seres humanos saudáveis. No entanto, em quantidades excessivas, pode tornar-se o principal aduto de DNA mutagénico endógeno e, eventualmente, levar a alterações fenotípicas malignas nas células. (ARTIGO 84)

As moléculas de 4-HNE têm atividade mutagénica fraca, mas promovem a progressão tumoral por um processo de seleção, ao induzir a morte celular apoptótica em células normais, mas não em células pré-cancerígenas. (27,70,76) Adicionalmente, foi relatado que o 4-HNE pode promover a expressão da COX-2 (ciclooxigenase 2), que resulta diretamente

na perda do gene supressor tumoral APC e na redução da degradação da β -catenina. (71,76) A mutação no gene APC confere às células resistência à apoptose. (71,76) A β -catenina transloca-se para o núcleo e atua como um fator de transcrição, induzindo a carcinogênese colorretal. (71) Adicionalmente, a prostaglandina produzida pela COX-2 pode mediar a angiogênese associada ao tumor, favorecer a migração celular e inibir a apoptose, três processos associados ao cancro. (71)

5.7 N-glicolilneuramínico

O Ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc) é um ácido siálico encontrado em abundância nas carnes vermelhas e no leite bovino. (21,27,70) No entanto, o organismo humano é incapaz de o sintetizar, bem como as plantas e sua presença em aves e peixes é insignificante. (21,27,70) Este composto tem sido apontado como um dos possíveis responsáveis no envolvimento entre a carne vermelha e o risco das várias doenças a esta associadas, principalmente o cancro colorretal. (21,27,39,66,70)

Enquanto o sistema imunológico de outros animais reconhece o Neu5Gc sintetizado naturalmente na superfície das células epiteliais, o sistema imunológico humano não o reconhece o trata-o como uma partícula estranha, gerando uma resposta imune. (27) Assim, acredita-se que o Neu5Gc exerce os seus efeitos deletérios através da promoção da inflamação crónica, por meio de anticorpos anti-Neu5Gc. (27,39,70)

5.8 TMAO

O N-óxido de trimetilamina é sintetizado no fígado a partir da trimetilamina, que por sua vez é formada pela microbioma intestinal a partir da colina, fosfatidilcolina ou L-carnitina, particularmente abundantes na carne vermelha. (26,47,66)

O TMAO é sugerido como um composto possivelmente aterogénico (26), além de potencialmente estar associado a distúrbios metabólicos e doença arterial coronária. (47)

Num estudo que investigou a associação entre a concentração plasmática de TMAO em jejum e a incidência de eventos cardiovasculares entre homens submetidos a cateterismo cardíaco eletivo, a elevada concentração de TMAO foi considerada um preditor significativo de risco de morte, enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral em 3 anos. (47)

No entanto, o peixe também é uma fonte abundante de trimetilamina, o precursor do TMAO, o que poderia levar a concluir que o peixe é um fator de risco de doenças cardíacas, o que não se verifica em nenhum estudo. (66) Assim, uma vez que este composto é

sintetizado pelo microbioma intestinal, é muito provável que qualquer fator que modifique o microbioma possa influenciar a produção de TMAO. (66)

5.9 Microbioma

A evidência sugere que o microbioma intestinal desempenha um papel crucial na carcinogênese colorretal, mas também pode ser importante em outros órgãos se os metabólitos bacterianos de vários compostos forem absorvidos e, entrando na circulação, atingirem esses tecidos. (66) A dieta não afeta apenas as várias espécies de bactérias presentes no cólon, mas também pode influenciar a sua capacidade metabólica. (66)

Em condições normais, o microbioma intestinal tem importantes funções imunológicas e metabólicas, afeta a proliferação e a sobrevivência das células epiteliais e fornece proteção contra patógenos. (70) A interrupção da homeostase (qualitativa e quantitativamente) do microbioma intestinal, conhecida como disbiose, tem sido associada ao cancro do cólon. (68,70,76) Microrganismos específicos incluindo *F. nucleatum*, *S. bovis/galloyticus*, *E. coli* e *B. fragilis* são abundantes na mucosa e nas fezes de pacientes com adenoma ou adenocarcinoma. (68)

Uma alimentação com carne vermelha está associada ao aumento de *Bacteroides* fecais, que juntamente com *Streptococcus bovis*, *Fusobacterium*, *Clostridium* e *Helicobacter pylori* foram implicados na carcinogênese colorretal, enquanto *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium longum* têm capacidade de contrastar esse processo. (71)

O ferro heme da alimentação, nomeadamente da carne vermelha, está associado a mudanças no microbioma intestinal, com um grande aumento na proporção de bactérias gram-negativas para gram-positivas. (70,76) O ferro heme também aumenta as bactérias produtoras de sulfureto, que danificam a mucosa, expondo o epitélio a agentes cancerígenos. (68)

O microbioma intestinal pode induzir a hiperproliferação celular por meio de dois mecanismos que ocorrem no lúmen do cólon, incluindo modulação do stress oxidativo e citotóxico e destruição da camada protetora de muco. (71,76) Algumas bactérias anaeróbias facultativas encontradas no cólon são particularmente eficazes em catalisar a formação de compostos N-nitrosos via nitrato redutase. (71) Por outro lado, bactérias probióticas como *Lactobacillus casei* e *L. acidophilus* reduzem a atividade da nitrorredutase e o risco de cancro colorretal. (71) Portanto, dietas ricas em carne e pobres em fibras aumentam a

atividade da nitrorredutase das bactérias intestinais. (71) E lá voltamos nós às regras básicas da alimentação saudável.

A *Fusobacterium nucleatum* ativa a via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF- κ B), através de recetores *Toll-like*. (68) Isto leva ao aumento da transcrição do microRNA-21, que atua em dois mecanismos diferentes: (a) ativação de RAS que fosforila o fator de transcrição ERK, aumentando assim o crescimento e proliferação celular e (b) inibição de PDCD4 que é responsável pela inibição da promoção e progressão tumoral. (68)

A *Fusobacterium nucleatum* medeia ainda a expressão de oncogenes. A interação entre o componente FadA do *F. nucleatum* e a E-caderina estimulam uma via, induzindo a dissociação da β -catenina da α -catenina. A β -catenina transloca-a e atua como um regulador da transcrição, resultando na ativação de oncogenes e genes WNT. (68)

O *Streptococcus bovis/galloyticus* adere ao epitélio, inicia a inflamação e promove a angiogénese e proliferação celular. (68) A adesão da bactéria às células malignas estimula a produção de citocinas inflamatórias, que induzem danos por radicais livres. (68) Além disso esta bactéria induz a expressão da enzima óxido nítrico sintetase, promovendo a produção de óxido nítrico (NO), que por sua vez causa a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores tumorais. (68) O NO também facilita a produção de fatores de crescimento endoteliais vasculares através da ativação de NF- κ B. (68)

Da mesma forma o NO, as proteínas bacterianas e mediadores inflamatórios induzem a produção de prostaglandinas mediada por COX-2, que induz a proliferação celular. (68) A *Streptococcus bovis/galloyticus* também aumenta os níveis de β -catenina que induzem a proliferação celular através da ativação de c-Myc e ciclina-D. (68)

5.10 Sódio

A carnes processadas contém em média 400% mais sal por grama, do que as carnes vermelhas não processadas. (47,53,58) O sódio aumenta significativamente a pressão arterial, e o consumo habitual pode afetar a complacência arterial e promover a rigidez vascular. (53,57) Assim, o sódio é apontado como um dos componentes das carnes processadas associado ao aumento do risco de doença arterial coronária e diabetes mellitus tipo 2. (47,58)

O sódio como explicação para o aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2 em consumidores de carne processada não é óbvio, no entanto, alguns autores argumentaram que a disfunção microvascular é uma causa adicional de resistência à insulina. (58)

5.11 Gorduras saturadas e trans

Uma alimentação rica em carne vermelha e/ou em produtos processados de carne vermelha contém potencialmente grandes quantidades de ácidos gordos e colesterol, que demonstram ter efeitos adversos no perfil lipídico sérico e, conseqüentemente, podem aumentar o risco de AVC, doença arterial coronária, DM2 e cancro colorretal. (30,58,70)

Vários mecanismos foram postulados para a possível relação entre a ingestão de alto teor de gordura e o risco de cancro colorretal, entre os quais a associação entre a ingestão de gordura e a produção de ácidos biliares. (70) A alta ingestão de gordura estimula a secreção de ácidos biliares secundários no intestino que, por sua vez, atuam como surfactantes agressivos para a mucosa, induzindo a perda e proliferação celular. (70)

O risco aumentado de obesidade associado ao consumo excessivo de gorduras também é considerado em si um fator de risco de cancro colorretal e doenças cardiometabólicas. (31,70) Vale ressaltar que, em geral, os homens têm um maior risco de cancro em comparação às mulheres, e tem sido sugerido que isso pode estar relacionado à maior tendência de armazenamento de gordura no abdómen. (31)

As gorduras saturadas aumentam a acil-CoA intracelular e os diacilglicerídeos, que podem interferir na atividade do recetor de insulina e diminuir o transporte de glicose estimulado pela insulina, contribuindo para um aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2. (59) Além disso, também se considera que os ácidos gordos saturados, assim como o colesterol da alimentação, aumentam a inflamação crónica, fator de risco para várias doenças. (58)

Os ácidos gordos trans são considerados particularmente potentes na sua capacidade de aumentar as concentrações sanguíneas de colesterol. (22) Contudo, os isómeros de ácidos gordos trans são frequentemente agrupados, sendo que as gorduras trans artificiais não são distinguidas daquelas encontradas naturalmente no leite e na carne de ruminantes. (22)

A ingestão de ácido elaídico, o principal ácido gordo trans produzido industrialmente, pode afetar negativamente o metabolismo do colesterol em humanos, um fator de risco estabelecido de doença arterial coronária. (22,30) Todavia, a literatura sugere que o ácido transvacénico, o principal ácido gordo trans encontrado na carne vermelha, não tem efeito nas concentrações de colesterol total ou colesterol LDL. (22) O ácido linoléico conjugado também é um ácido gordo trans presente na carne vermelha que pode trazer benefícios à saúde. (22) Portanto, é improvável que o teor de ácidos gordos trans da carne vermelha seja um fator contribuinte para o risco de doenças cardiovasculares. (22)

Porém, esta temática não é consensual. Uma vez retirado o excesso de gordura, a carne vermelha magra foi descrita como baixa em ácidos gordos saturados e gordura total. (22) Além disso, vários estudos fracassaram em mostrar quaisquer efeitos negativos nas concentrações sanguíneas de colesterol, fatores trombóticos, marcadores de stress oxidativo ou pressão sanguínea em indivíduos saudáveis e hipertensos. (22)

O teor médio de colesterol e de gordura saturada das carnes vermelhas processadas e não processadas é semelhante, enquanto a carne processada geralmente contém mais ácidos gordos monoinsaturados ou poliinsaturados. (53,58) Estes últimos não estão associados a um maior risco de diabetes mellitus ou doença arterial coronária. (53) Assim, é improvável que o teor de gordura saturada seja responsável pelas diferentes relações observadas entre as carnes vermelhas processadas e não processadas e o risco de várias doenças. (53,58) Logo, é provável que outros componentes das carnes vermelhas possam ser mais relevantes para os seus efeitos cardiometabólicos.

5.12 Proteínas

A carne vermelha é especialmente rica em proteínas. A fermentação do excesso de proteínas no intestino produz metabolitos como a amónia, o sulfureto de hidrogénio e compostos fenólicos, substâncias tóxicas, que podem promover danos no DNA e alterações metabólicas nas células epiteliais colónicas. (29,68,70,71) O próprio heme é apontado como promotor da produção destes produtos de fermentação bacteriana. (68)

Embora as proteínas sejam eficientemente digeridas no intestino delgado, quantidades substanciais de compostos nitrogenados, tanto exógenos quanto endógenos, atingem o cólon, entrando em contacto com o microbioma e os produtos da sua proteólise são então fermentados por estas bactérias. (68,71) Bactérias redutoras de sulfato podem produzir sulfureto de hidrogénio através da fermentação de aminoácidos contendo enxofre (metionina, cistina, cisteína e taurina). (68,71)

A proteólise é realizada por proteases bacterianas, especialmente na parte distal do cólon, onde os valores de pH variam de neutro a ligeiramente alcalino. Em aproximadamente 60% dos casos, o cancro desenvolve-se no cólon distal ou no reto, onde também ocorre a fermentação de proteínas. (71)

A fermentação é realizada por espécies bacterianas, incluindo *Bacteroides*, que são significativamente aumentadas pelo heme dietético, bem como *Clostridium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* e *Bifidobacterium*. (68,71) Notavelmente, outras bactérias redutoras de sulfato, como *Atopobium parvulum* e *Actinomyces odontolyticus*, mostraram

associação significativa com múltiplos adenomas polipoides e/ou carcinomas intramucosos no cólon. (68)

Quantidades excessivas de amónia, encontradas após uma semana de suplementação com alimentos ricos em proteínas, alteram a viabilidade celular e a síntese de ácidos nucleicos e estimulam o crescimento de células cancerígenas em cultura. (71)

O sulfureto de hidrogénio tem propriedades genotóxicas e propriedades mucolíticas e pode danificar o epitélio, induzir inflamação crónica e influenciar a proliferação/diferenciação epitelial, o que pode contribuir para o aumento do risco de cancro colorretal. (29,68,71)

6 Xenobióticos: o que comemos para além da carne?

A indústria da pecuária utiliza promotores de crescimento, incluindo antibióticos e substâncias como o clenbuterol, com vista a rentabilizar a produção animal para atender à crescente procura. Esta prática resulta na bioacumulação de resíduos destas substâncias na carne utilizada para consumo humano. Porém, estes xenobióticos acarretaram efeitos deletérios na saúde humana, muitos dos quais permanecem desconhecidos por falta de estudos.

6.1 Antibióticos

6.1.1 Porque surge esta exposição quando se come carne

Atualmente os antibióticos são sobejamente utilizados na indústria da pecuária, sendo esta o setor responsável pelo maior consumo destes fármacos. (8,81) Estima-se que a utilização de antibióticos nesta indústria corresponde a 80% do total de antibióticos utilizados anualmente nos Estados Unidos, tendo-se provado que a quantidade administrada atingiu as 14.618 toneladas. (82) Estudos mais recentes da *Union of Concerned Scientists* sugerem que aproximadamente 11 milhões de quilos de antibióticos são usados para propósitos não terapêuticos em bovinos, aves e suínos, comparativamente com os 1.3 milhões de quilos utilizados na saúde humana. (82) Apesar da utilização generalizada de antibióticos na pecuária, não existem dados concretos sobre a quantidade ou padrão de aplicação dos mesmos. (82)

Tal como na medicina, na pecuária o principal motivo do uso de antibióticos é o tratamento e prevenção de doenças, nomeadamente mastite, artrite, doenças respiratórias e gastrointestinais. (83) Além da sua utilização para fins terapêuticos e profiláticos, os antibióticos são também utilizados como promotores do crescimento em doses subterapêuticas. Regra geral, animais que ingerem antibióticos na ração, ganham mais 4-5% de peso, comparativamente com animais que não consomem estas substâncias. (84)

Considera-se que a quantidade de antibióticos utilizados para estes propósitos ultrapassa largamente a sua utilização para fins terapêuticos. (8) A elevada densidade populacional e as condições insalubres em que são criados, relacionadas com as práticas intensivas de pecuária, estão associadas à rápida disseminação de agentes infecciosos, tornando necessário o recurso, muitas vezes indevido, a antibióticos na alimentação dos animais. (82) Apesar da maioria dos antibióticos empregues necessitar de receita médica, a maioria das decisões individuais de tratamento são feitas e administradas pelos agricultores de

acordo com as diretrizes fornecidas pelos veterinários. (82) Assim, uma das consequências óbvias da utilização de níveis elevados de antibióticos nesta indústria é a presença de resíduos dos mesmos nos alimentos que consumimos, incluindo não só a carne como os ovos e o leite, se os antibióticos não forem empregues de acordo com as suas normas de aplicação. (8)

Foram encontrados resíduos de antibióticos em carnes de porco, galinha e vaca provenientes de diferentes países, sendo que os vestígios presentes excediam o limite máximo estabelecido pela OMS. (8,85) As sulfonamidas e as tetraciclinas foram os antibióticos detetados em maiores concentrações e com maior frequência na carne. Além disso, foram também encontrados vestígios de beta-lactâmicos e aminoglicosídeos. (8) Os antibióticos mais utilizados na pecuária são os beta-lactâmicos, tetraciclinas, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, lincosamidas, macrólidos, sulfonamidas e cefalosporinas. (81) Muitos destes antibióticos são também utilizados na medicina, sendo as cefalosporinas, os macrólidos e as fluoroquinolonas classificadas como antibióticos de elevada prioridade, dado serem utilizadas no tratamento de doentes com infeções bacterianas graves. (WHO 2)

As três principais vias responsáveis pelo aparecimento de resíduos nos alimentos são a injeção intramuscular, a ingestão direta juntamente com a água ou a ração para aumento da performance do animal e a aplicação tópica ou infusão intramamária ou intrauterina. (86) A administração pela via injetável, é a que resulta numa maior quantidade de resíduos nos alimentos de origem animal. (84) Existe evidência de riscos para a saúde humana associados à ingestão de resíduos de antibióticos nos alimentos, no entanto, falta ainda muita informação que permita avaliar claramente esta exposição. (8) Ainda assim, a fonte dominante de exposição humana a estes resíduos é a ingestão alimentar. (8)

A exposição alimentar a estes resíduos depende de vários fatores, incluindo o nível de consumo, a concentração do resíduo, a via de exposição, bioacessibilidade, biodisponibilidade, farmacocinética e metabolismo. (87) Os procedimentos de cozimento e congelamento são importantes na inativação dos resíduos de antibióticos, sendo que apenas uma pequena proporção de alimentos de origem animal é consumida crua. (84) A degradação de β -lactâmicos, quinolonas, sulfonamidas, macrólidos, tetraciclinas e aminoglicosídeos é dependente da temperatura e o tempo prolongado de aquecimento contribui para induzir a sua degradação. (84) No entanto, deve-se considerar que a maioria dos resíduos de antibióticos na comida são estáveis ao calor, o que sugere que cozinhar pode não remover completamente os seus resíduos dos alimentos. (8)

O mais recente regulamento do Parlamento Europeu, que entrou em vigor a 28 de janeiro de 2022, inclui uma série de leis que visam combater a resistência aos antibióticos, nomeadamente através da imposição de limites à indústria pecuária. (88) Este documento reforça a proibição da sua utilização para propósitos de promoção do crescimento, acrescenta a possibilidade de restrição do uso de alguns antibióticos apenas na saúde humana e obriga os países da União Europeia a colher dados sobre a sua venda e aplicação e de estabelecer limites máximos de resíduos tolerados. (88) Além disso, é exigido aos países que exportam para a União Europeia que respeitem estas regras, procurando a proteção do consumidor contra os riscos da exposição a resíduos de antibióticos através da cadeia alimentar. (88) No entanto, apesar da interdição, existem ainda muitos países que continuam a utilizar estes medicamentos, de forma indiscriminada, na produção animal. (84)

6.1.2 Riscos decorrentes desta exposição

Perturbação da microbiota intestinal- A principal preocupação com a ingestão de resíduos de antibióticos provenientes de produtos de origem animal prende-se com a possibilidade de perturbação do microbioma intestinal, (82) dado que de entre os microorganismos presentes, 95% correspondem a bactérias benéficas e apenas os restantes englobam patogéneos potencialmente perigosos e oportunistas. (8)

A exposição crónica a resíduos de antibióticos através da alimentação resulta na interação destes com o microbioma intestinal, levando à disrupção do sua composição e diversidade, o que pode ter impacto na homeostase intestinal e no sistema imunitário. (8,87) A disbiose, termo que se atribui a este desequilíbrio da flora intestinal, está implicada no desenvolvimento de numerosas doenças, tais como cancro colorretal, doença de Crohn, obesidade, diabetes, esteatose hepática não alcoólica e doença cardíaca. (87) Além disso, está também associada a várias doenças neurológicas, tais como doença de Alzheimer, Parkinson, autismo, perturbação de ansiedade e depressão. (87)

Os estudos mais recentes sobre os potenciais malefícios dos antibióticos no microbioma intestinal são maioritariamente baseados nos efeitos, a curto prazo, da terapêutica clínica ou automedicação, geralmente com um tipo único de antibiótico, para um patogéneo alvo específico e que normalmente é administrado em doses mais elevadas. (8) Comparativamente com esta forma de exposição, a exposição através de resíduos de antibióticos no ambiente, como ocorre através do consumo da carne, é diferente, uma vez que se trata de baixas doses, por um período prolongado, e corresponde a uma mistura de vários antibióticos. (8)

Existe ainda pouca evidência sobre a quantidade de antibiótico que é absorvida após a sua ingestão através do seu consumo nos alimentos, bem como a resposta metabólica associada das bactérias intestinais. (8) Isto deve-se ao desafio técnico que é a análise de metabólitos de antibióticos que são reingeridos. (8) Infelizmente, os efeitos a longo prazo dos antibióticos, na saúde humana, não são ainda conhecidos. (84)

A resistência bacteriana aos antibióticos- As quantidades vestigiais detetadas no ambiente, apresentam baixo risco, se consideradas individualmente, no entanto, a exposição crónica a esta mistura de centenas de resíduos de antibióticos pode constituir um fator preponderante na seleção de resistência bacteriana. (8) A resistência aos antibióticos constitui umas das maiores ameaças à saúde global, resultando em internamentos hospitalares mais longos, mais custos em saúde e aumento da mortalidade. (84) Estima-se que a inefetividade da ação dos antibióticos, devido ao desenvolvimento de resistência resultará até 2050 em 10 milhões de mortes por doenças infecciosas. (81) Estima-se que morrem na Europa cerca de 25.000 pessoas anualmente como resultado de infeções causadas por bactérias multirresistentes, representando um custo anual de 1.5 biliões à economia da União Europeia. (89) Prevê-se que até ao ano de 2050, os microrganismos multirresistentes matarão mais pessoas do que o cancro. (84) Vários estudos atribuem a culpa ao abuso de antibióticos pela indústria da pecuária. (82)

Altas concentrações de antibióticos inibem completamente o crescimento das bactérias suscetíveis. (8) No entanto, quando as concentrações são inferiores às concentrações inibitórias, as bactérias desencadeiam várias respostas celulares que contribuem para o desenvolvimento da resistência. (8) A resistência aos antibióticos pode ser adquirida por diferentes mecanismos, nomeadamente mutações genéticas no genoma bacteriano e pelo estabelecimento de interações entre bactérias e plasmídeos através da transferência horizontal de genes. (84)

As mutações que implicam a resistência ocorrem em três tipos de genes: - genes que codificam os alvos dos antibióticos; - genes que codificam os seus transportadores; - genes que codificam os reguladores que regulam a expressão dos transportadores ou elementos envolvidos no metabolismo do antibiótico. (86) Na transferência horizontal de genes, os genes envolvidos são adquiridos por bactérias comensais ou do ambiente, sendo este um processo chave da adaptação bacteriana a um novo meio. (86) Este processo pode ocorrer em qualquer ambiente, particularmente se a concentração de bactérias for elevada, como por exemplo no microbioma intestinal. (ARTIGO 7)

A transferência horizontal de genes ocorre por vários mecanismos, sendo a transformação, a transdução e a conjugação os mais importantes. (90) Na transformação, as bactérias

fisiologicamente competentes adquirem DNA livre a partir do meio. (90) Na transdução ocorre transferência de genes entre o doador e a bactéria recetora através de um bacteriófago intermediário. (90) Na conjugação, ocorre deslocação de elementos genéticos móveis, tais como o plasmídeo, através de pontes formadas entre o doador e a célula recetora. (90) Estes mecanismos podem mediar a transferência de genes entre DNA cromossômico e extra cromossômico. (90)

O intestino contém vários determinantes de resistência aos antibióticos, designados coletivamente por resistoma intestinal, que pode ser uma fonte importante de transferência horizontal de resistência. (90) Genes resistentes a antibióticos presentes no microbioma intestinal, podem ser partilhados entre espécies residentes e podem ser transferidos horizontalmente a partir de espécies patogênicas. (84) As estirpes resistentes a antibióticos mais conhecidas são salmonelas resistentes a várias classes de antibióticos, campilobactérias resistentes a macrolídeos ou fluoroquinolonas e enterococos resistentes a glicopeptídeos ou estreptogramina. (84) Estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que o efeito dos antibióticos pode ser cumulativo nos indivíduos humanos, podendo o efeito da exposição ambiental aos mesmos acumular-se ao longo de gerações. (8)

Os resíduos de antibióticos podem também acarretar efeitos tóxicos diretos, nomeadamente imunopatológicos, carcinogênicos (sulfametazina, oxitretaciclina, furazolidona), mutagênicos, nefropatias (gentamicina), hepatotoxicidade, distúrbios reprodutivos, toxicidade para a medula óssea (cloranfenicol) e até choque anafilático. (84)

Reações alérgicas- Um efeito adverso adicional dos antibióticos nos alimentos são as reações alérgicas, sendo que a maioria está relacionada com a hipersensibilidade à penicilina, aminoglicosídeos e tetraciclina. (84) Os β -lactâmicos são conhecidos como antibióticos menos tóxicos, no entanto, foram responsáveis pela maioria das reações alérgicas relatadas. (84) As tetraciclina foram igualmente associadas a reações idiossincráticas como erupções cutâneas e dermatite fototóxica. (84) A estreptomicina tem consequências perversas nos mecanismos vestibulares do ouvido interno, podendo também causar hipersensibilidade, erupções cutâneas e febre. (84) Alguns macrólidos são responsáveis por lesões hepáticas causadas por um tipo específico de resposta alérgica a metabólitos de macrólidos modificados por células hepáticas. (84) Muitos estudos epidemiológicos afirmam que a exposição a antibióticos em estádios precoces da vida, nomeadamente através da cadeia alimentar está associada a um maior risco de obesidade infantil. (82)

6.2 Clembuterol

O clembuterol é um beta-agonista que atua nos recetores β_2 -adrenérgicos localizados em diferentes tecidos, mas principalmente nos brônquios e no útero, induzindo relaxamento, em ambos os casos. (91–93)

O clembuterol está aprovado para fins terapêuticos em animais e humanos. (91) No entanto, este é também utilizado ilegalmente pela indústria pecuária para promover o crescimento em animais, atendendo aos seus efeitos anabólicos. (7,91–95) Se administrado em concentrações 5 a 10 vezes superiores à sua dose terapêutica, promove o aumento da massa muscular e a diminui a acumulação de gordura. (7,92,93,96) O clembuterol induz hipertrofia muscular pelo aumento da síntese proteica muscular e/ou diminuição da sua degradação, bem como aumenta a lise de gorduras. (91)

A administração de clembuterol em elevadas concentrações leva à acumulação de resíduos em produtos à base de carne destinados ao consumo humano. (7,91–93,97,98) Casos de intoxicação alimentar por este componente foram documentados em vários países, incluindo Portugal, após o consumo de carne e fígado contaminados. (91,93,96) O clembuterol é resistente à temperatura e permanece na carne mesmo após a sua preparação. (95) Portanto, o uso de clembuterol em dose anabólica está potencialmente associado a riscos para a saúde do consumidor. (92)

Os sintomas da intoxicação aguda associada ao consumo de resíduos de clembuterol incluem taquicardia (91,95), temores musculares (94,95), palpitações (91,94), hipotensão ou hipertensão (91,95), vômitos (91,95), diarreia (95), hiperglicemia (91), epigastralgias (95), febre (95), cefaleias e tonturas (95), mialgias e astenia (95), xerostomia e alterações da voz (95). Além disso podem causar taquicardia supraventricular, fibrilação auricular e edema pulmonar. (91) Ou seja, várias destas complicações, ainda que não todas, decorrem excesso da estimulação beta-2 adrenérgica.

7 Conclusão

A carne vermelha magra apresenta benefícios para a saúde humana, exibindo grande relevância em determinados grupos populacionais, como crianças e adolescentes, mulheres em idade fértil, grávidas e idosos, na medida em que contribui para a ingestão de nutrientes essenciais. Representa uma fonte crucial de ferro, proteínas de elevado valor biológico e vitaminas do complexo B, nomeadamente vitamina B12. Contribui assim para o desenvolvimento físico e cognitivo de crianças e adolescentes. Previne défices nutricionais em mulheres em idade fértil e grávidas, apoiando o desenvolvimento fetal normal. Além disso, o aporte de proteínas de elevado valor biológico e de aminoácidos de cadeia ramificada é essencial na prevenção da sarcopenia e da deterioração cognitiva em idosos, promovendo a sua independência social.

Apesar da maioria da evidência disponível ser referente ao cancro colorretal, AVC, DM2 e mortalidade prematura, a carne vermelha também foi associada ao aumento do risco de várias outras doenças, incluindo cancro gástrico, da bexiga, mama, próstata, linfoma não Hodgkin e doença arterial coronária. No entanto esta associação não é robusta, pois a maioria dos riscos relativos foi <2 , não se verificou um efeito dose resposta claro e os resultados são inconsistentes entre estudos. Ainda assim, as carnes processadas são as que representam maior perigo para a saúde humana.

Por outro lado, é difícil isolar analiticamente os efeitos da carne vermelha de outros fatores do estilo de vida que podem influenciar negativamente a saúde humana e que muitas vezes estão associados ao seu elevado consumo. Assim, é mais provável que exista uma constelação de fatores que possam contribuir para um aumento do risco do que a carne vermelha isoladamente. Nesse sentido, é crucial o desenvolvimento de estudos bem conduzidos que permitam clarificar a relação da carne vermelha com as várias doenças crónicas mencionadas. Além disso, seria importante distinguir o efeito dos diferentes tipos de carne vermelha.

Dentro dos mecanismos associados aos possíveis efeitos deletérios das carnes vermelhas na saúde humana, destacam-se os produtos decorrentes do seu processamento, como os compostos N-nitrosos e nitritos, que podem explicar parte dos efeitos adversos das carnes processadas, além do aporte excessivo de sódio. A preparação da carne a elevadas temperaturas resulta na produção de amins aromáticas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, compostos capazes de induzir mutações no DNA. Devemos evitar técnicas como grelhar, fritar e assar, pois estão na origem da formação destes compostos

deletérios, enquanto cozinhar lentamente a vapor ou cozinhar por períodos mais prolongados não produz quantidades significativas destes produtos.

Outro inconveniente bem conhecido é o aporte excessivo de proteínas e gordura saturada, associado ao elevado consumo de carne vermelha. O ferro heme também pode conferir risco, já que tem efeito citotóxico, promove o stress oxidativo e catalisa a peroxidação lipídica e a formação de CNNs. A peroxidação lipídica resulta na formação de malondialdeído e o 4-hidroxinonenal, substâncias que também induzem danos no DNA. Adicionalmente, o consumo de carne vermelha pode provocar alterações no microbioma intestinal, contribuindo para o aumento de bactérias implicadas na carcinogénese colorretal.

Os produtos finais de glicação avançada são agentes pró-oxidantes e pró-inflamatórios, principalmente associados ao aumento do risco de diabetes mellitus. O Ácido N-glicolilneuramínico é uma substância exclusiva da carne vermelha capaz de induzir inflamação crónica, pela produção de anticorpos anti-Neu5Gc. O TMAO, cujos precursores são obtidos a partir do consumo da carne vermelha, promove a aterogénese. No futuro, são indispensáveis novos estudos para perceber qual a contribuição individual de cada um dos mecanismos anteriormente referidos.

Existem ainda os xenobióticos, substâncias utilizadas na promoção do crescimento animal, que se acumulam residualmente na carne que comemos e que podem contribuir com riscos adicionais para a saúde humana. Apesar dos efeitos destas substâncias não serem completamente compreendidos, considera-se que os resíduos de antibióticos podem causar disbiose intestinal, além de promover a resistência aos antibióticos. Relativamente ao clenbuterol, foram registados vários casos de intoxicação aguda. Portanto, devem ser realizados mais estudos sobre estes compostos, por forma a clarificar quais os riscos concretos para os consumidores. Além de ser fulcral investigar que outras substâncias são utilizadas e quais as suas consequências.

Por último, importa reforçar que os riscos e toxicidade da carne vermelha não dependem só da sua natureza, da dose ingerida e das técnicas de preparação, mas também dos alimentos que a acompanham na refeição, com especial relevância para os vegetais, os quais, pela sua ação quelante ou de adsorção de xenobióticos, podem mitigar alguns dos efeitos destes.

Assim, como conclusão final, as recomendações dietéticas devem focar-se na evicção do consumo de carne processada, mantendo os benefícios gerais para a saúde associados ao consumo moderado de carnes vermelha.

8 Bibliografia

1. González N, Marquès M, Nadal M, Domingo JL. Meat consumption: Which are the current global risks? A review of recent (2010–2020) evidences. Vol. 137, Food Research International. Elsevier Ltd; 2020.
2. Salter AM. The effects of meat consumption on global health. Vol. 37, Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics). 2018. p. 47–55.
3. Cocking C, Walton J, Kehoe L, Cashman KD, Flynn A. The role of meat in the European diet: Current state of knowledge on dietary recommendations, intakes and contribution to energy and nutrient intakes and status. Nutr Res Rev. 1 de Dezembro de 2020;33(2):181–9.
4. Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat [Internet]. [citado 10 de Maio de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat>
5. Lopes C. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016: Relatório de resultados [Internet]. 2017 [citado 10 de Maio de 2022]. Disponível em: www.ian-af.up.pt
6. Yip CSC, Lam W, Fielding R. A summary of meat intakes and health burdens. Vol. 72, European Journal of Clinical Nutrition. Nature Publishing Group; 2018. p. 18–29.
7. Elliott CT, McCaughey WJ, Crooks SRH, McEvoy JDG, Kennedy DG. Residues of clenbuterol in cattle receiving therapeutic doses: Implications for differentiating between legal and illegal use. Veterinary Quarterly. 1995;17(3):100–2.
8. Ben Y, Fu C, Hu M, Liu L, Wong MH, Zheng C. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. Vol. 169, Environmental Research. Academic Press Inc.; 2019. p. 483–93.
9. European Commission. Ban on antibiotics as growth promoters in animal feed enters into effect [Internet]. 2005 [citado 3 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_05_1687
10. Maximum residue limits (MRL) | European Medicines Agency [Internet]. [citado 15 de Maio de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/maximum-residue-limits-mrl>
11. Água: A pegada hídrica no setor alimentar e as potenciais consequências futuras. Acta Portuguesa de Nutrição. 30 de Setembro de 2020;
12. Ahmad RS, Imran A, Hussain MB. Nutritional Composition of Meat. Em: Meat Science and Nutrition. InTech; 2018.
13. Williams P. Nutritional composition of red meat. Nutrition and Dietetics. Setembro de 2007;64(SUPPL. 4).
14. Wyness L. The role of red meat in the diet: Nutrition and health benefits. Em: Proceedings of the Nutrition Society. Cambridge University Press; 2016. p. 227–32.

15. Binnie MA, Barlow K, Johnson V, Harrison C. Red meats: Time for a paradigm shift in dietary advice. *Meat Sci.* 2014;98(3):445–51.
16. Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. Vol. 52, *Amino Acids*. Springer; 2020. p. 329–60.
17. INSA. Tabela da Composição de Alimentos [Internet]. [citado 24 de Novembro de 2022]. Disponível em: <https://portfir-insa.min-saude.pt/>
18. Cashman KD, Hayes A. Red meat’s role in addressing ‘nutrients of public health concern’. *Meat Sci.* 1 de Outubro de 2017;132:196–203.
19. McNeill SH. Inclusion of red meat in healthful dietary patterns. *Meat Sci.* 2014;98(3):452–60.
20. McNeill S, van Elswyk ME. Red meat in global nutrition. Vol. 92, *Meat Science*. 2012. p. 166–73.
21. Czerwonka M, Tokarz A. Iron in red meat—friend or foe. Vol. 123, *Meat Science*. Elsevier Ltd; 2017. p. 157–65.
22. McAfee AJ, McSorley EM, Cuskelly GJ, Moss BW, Wallace JMW, Bonham MP, et al. Red meat consumption: An overview of the risks and benefits. Vol. 84, *Meat Science*. 2010. p. 1–13.
23. Leroy F, Cofnas N. Should dietary guidelines recommend low red meat intake? Vol. 60, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Inc.; 2020. p. 2763–72.
24. Li D, Siriamornpun S, Wahlqvist ML, Mann NJ, Sinclair AJ. Lean meat and heart health. Vol. 14, *Asia Pac J Clin Nutr.* 2005.
25. Kouvari M, Tyrovolas S, Panagiotakos DB. Red meat consumption and healthy ageing: A review. Vol. 84, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 17–24.
26. Richi EB, Baumer B, Conrad B, Darioli R, Schmid A, Keller U. Health risks associated with meat consumption: A review of epidemiological studies. Vol. 85, *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. Verlag Hans Huber AG; 2015. p. 70–8.
27. Jeyakumar A, Dissabandara L, Gopalan V. A critical overview on the biological and molecular features of red and processed meat in colorectal carcinogenesis. Vol. 52, *Journal of Gastroenterology*. Springer Tokyo; 2017. p. 407–18.
28. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6(6).
29. Vernia F, Longo S, Stefanelli G, Viscido A, Latella G. Dietary Factors Modulating Colorectal Carcinogenesis. 2021; Disponível em: <https://doi.org/>
30. Ekmekcioglu C, Wallner P, Kundi M, Weisz U, Haas W, Hutter HP. Red meat, diseases, and healthy alternatives: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 22 de Janeiro de 2018;58(2):247–61.

31. Boada LD, Henríquez-Hernández LA, Luzardo OP. The impact of red and processed meat consumption on cancer and other health outcomes: Epidemiological evidences. Vol. 92, Food and Chemical Toxicology. Elsevier Ltd; 2016. p. 236–44.
32. Bernstein AM, Song M, Zhang X, Pan A, Wang M, Fuchs CS, et al. Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: Analysis by tumor location and modification by time. PLoS One. 25 de Agosto de 2015;10(8).
33. Mattiuzzi C, Lippi G. Epidemiologic Burden of Red and Processed Meat Intake on Colorectal Cancer Mortality. Nutr Cancer. 2021;73(4):562–7.
34. Ferguson LR. Meat and cancer. Vol. 84, Meat Science. 2010. p. 308–13.
35. Alexander DD, Weed DL, Miller PE, Mohamed MA. Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science. Vol. 34, Journal of the American College of Nutrition. Routledge; 2015. p. 521–43.
36. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Laure Preterre A, Iqbal K, et al. Food groups and risk of colorectal cancer. Int J Cancer. 1 de Maio de 2018;142(9):1748–58.
37. Alexander DD, Weed DL, Cushing CA, Lowe KA. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. European Journal of Cancer Prevention. Julho de 2011;20(4):293–307.
38. Alexander DD, Cushing CA. Red meat and colorectal cancer: A critical summary of prospective epidemiologic studies. Vol. 12, Obesity Reviews. Blackwell Publishing Ltd; 2011.
39. Domingo JL, Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. Vol. 105, Food and Chemical Toxicology. Elsevier Ltd; 2017. p. 256–61.
40. O’connor LE, Kim JE, Clark CM, Zhu W, Campbell WW. Effects of Total Red Meat Intake on Glycemic Control and Inflammatory Biomarkers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 12, Advances in Nutrition. Oxford University Press; 2021. p. 115–27.
41. Crippa A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A, Orsini N. Red and processed meat consumption and risk of bladder cancer: a dose–response meta-analysis of epidemiological studies. Eur J Nutr. 1 de Março de 2018;57(2):689–701.
42. Buja A, Pierbon M, Lago L, Grotto G, Baldo V. Breast cancer primary prevention and diet: An umbrella review. Int J Environ Res Public Health. 1 de Julho de 2020;17(13):1–54.
43. Farvid MS, Stern MC, Norat T, Sasazuki S, Vineis P, Weijenberg MP, et al. Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Vol. 143, International Journal of Cancer. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. 2787–99.
44. Anderson JJ, Darwis NDM, Mackay DF, Celis-Morales CA, Lyall DM, Sattar N, et al. Red and processed meat consumption and breast cancer: UK Biobank cohort study and meta-analysis Running title: Meat consumption and breast cancer in UK Biobank.

45. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Cushing CA. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutr Res Rev.* Dezembro de 2010;23(2):349–65.
46. Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Scurman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. Vol. 9, *Nutrition Journal.* 2010.
47. Wolk A. Potential health hazards of eating red meat. Vol. 281, *Journal of Internal Medicine.* Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 106–22.
48. Fallahzadeh H, Cheraghi M, Amoori N, Alaf M. Red meat intake and risk of non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2014;15(23):10421–5.
49. Solimini AG, Lombardi AM, Palazzo C, de Giusti M. Meat intake and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. Vol. 27, *Cancer Causes and Control.* Springer International Publishing; 2016. p. 595–606.
50. Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Vol. 59, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 1071–90.
51. Abete I, Romaguera D, Vieira AR, Lopez De Munain A, Norat T. Association between total, processed, red and white meat consumption and all-cause, CVD and IHD mortality: A meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Nutrition.* 14 de Setembro de 2014;112(5):762–75.
52. Wang X, Lin X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G, Pan A, et al. Red and processed meat consumption and mortality: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Vol. 19, *Public Health Nutrition.* Cambridge University Press; 2016. p. 893–905.
53. Micha R, Michas G, Mozaffarian D. Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes - An updated review of the evidence. Vol. 14, *Current Atherosclerosis Reports.* 2012. p. 515–24.
54. Chen GC, Lv DB, Pang Z, Liu QF. Red and processed meat consumption and risk of stroke: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* Janeiro de 2013;67(1):91–5.
55. Kim K, Hyeon J, Lee SA, Kwon SO, Lee H, Keum NN, et al. Role of total, red, processed, and white meat consumption in stroke incidence and mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc.* 1 de Setembro de 2017;6(9).
56. Yang C, Pan L, Sun C, Xi Y, Wang L, Li D. Red Meat Consumption and the Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 1 de Maio de 2016;25(5):1177–86.
57. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 1 de Junho de 2010;121(21):2271–83.
58. Feskens EJM, Sluik D, van Woudenberg GJ. Meat consumption, diabetes, and its complications. *Curr Diab Rep.* 1 de Abril de 2013;13(2):298–306.

59. Misra R, Balagopal P, Raj S, Patel TG. Red Meat Consumption (Heme Iron Intake) and Risk for Diabetes and Comorbidities? Vol. 18, Current Diabetes Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
60. Zhang R, Fu J, Moore JB, Stoner L, Li R. Processed and unprocessed red meat consumption and risk for type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of cohort studies. *Int J Environ Res Public Health*. 1 de Outubro de 2021;18(20).
61. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, Knüppel S, Iqbal K, Schwedhelm C, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 1 de Maio de 2017;32(5):363–75.
62. Kouvari M, Notara V, Kalogeropoulos N, Panagiotakos DB. Diabetes mellitus associated with processed and unprocessed red meat: an overview. *Int J Food Sci Nutr*. 2 de Outubro de 2016;67(7):735–43.
63. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JAE, Willett WC, et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 Cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1 de Outubro de 2011;94(4):1088–96.
64. Vernooij RWM, Zeraatkar D, Han MA, el Dib R, Zworth M, Milio K, et al. Patterns of red and processed meat consumption and risk for cardiometabolic and cancer outcomes a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Intern Med*. 19 de Novembro de 2019;171(10):732–41.
65. Klurfeld DM. What is the role of meat in a healthy diet? *Animal Frontiers*. 2018;8(3):5–10.
66. Klurfeld DM. Research gaps in evaluating the relationship of meat and health. Vol. 109, *Meat Science*. Elsevier Ltd; 2015. p. 86–95.
67. Kim Y, Je Y. Meat consumption and risk of metabolic syndrome: Results from the Korean population and a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 1 de Abril de 2018;10(4).
68. Abu-Ghazaleh N, Chua WJ, Gopalan V. Intestinal microbiota and its association with colon cancer and red/processed meat consumption. Vol. 36, *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. Blackwell Publishing; 2021. p. 75–88.
69. Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, del Vecchio V, Caliendo D, Schiavone V, et al. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): An overview on the current state of knowledge. Vol. 13, *Infectious Agents and Cancer*. BioMed Central Ltd.; 2018.
70. Demeyer D, Mertens B, De Smet S, Ulens M. Mechanisms Linking Colorectal Cancer to the Consumption of (Processed) Red Meat: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 9 de Dezembro de 2016;56(16):2747–66.
71. Sasso A, Latella G. Role of Heme Iron in the Association Between Red Meat Consumption and Colorectal Cancer. Vol. 70, *Nutrition and Cancer*. Routledge; 2018. p. 1173–83.
72. Pelland-St-Pierre L, Sernoskie SC, Verner MA, Ho V. Genotoxic effect of meat consumption: A mini review. Vols. 863–864, *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. Elsevier B.V.; 2021.

73. Wang H, Iwasaki M, Haiman CA, Kono S, Wilkens LR, Keku TO, et al. Interaction between Red Meat Intake and NAT2 genotype in increasing the risk of colorectal cancer in Japanese and African Americans. *PLoS One*. 1 de Dezembro de 2015;10(12).
74. Abid Z, Cross AJ, Sinha R. Meat, dairy, and cancer. Em: *American Journal of Clinical Nutrition*. American Society for Nutrition; 2014.
75. Pappas S. How to Cook the Perfect Steak (with Science) | Live Science [Internet]. [citado 16 de Dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.livescience.com/44852-cook-perfect-steak-science.html>
76. Gamage SMK, Dissabandara L, Lam AKY, Gopalan V. The role of heme iron molecules derived from red and processed meat in the pathogenesis of colorectal carcinoma. Vol. 126, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 121–8.
77. White DL, Collinson A. Red meat, dietary heme iron, and risk of type 2 diabetes: The involvement of advanced lipoxidation endproducts. Vol. 4, *Advances in Nutrition*. American Society for Nutrition; 2013. p. 403–11.
78. Karwowska M, Kononiuk A. Nitrates/nitrites in food—risk for nitrosative stress and benefits. Vol. 9, *Antioxidants*. MDPI; 2020.
79. Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. Vol. 32, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010. p. 8–17.
80. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Vol. 2014, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Landes Bioscience; 2014.
81. Hosain MZ, Lutful Kabir SM, Kamal MM. Antimicrobial uses for livestock production in developing countries. *Vet World*. 1 de Janeiro de 2021;14(1):210–21.
82. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential.
83. Navarro et al. Antimicrobial use in food-producing animals. 2016 Fev.
84. Bacanlı M, Başaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. Vol. 125, *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 462–6.
85. Chen J, Ying GG, Deng WJ. Antibiotic Residues in Food: Extraction, Analysis, and Human Health Concerns. Vol. 67, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. American Chemical Society; 2019. p. 7569–86.
86. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. Vol. 11, *Drug Discovery Today: Technologies*. Elsevier Ltd; 2014. p. 33–9.
87. Piñeiro SA, Cerniglia CE. Antimicrobial drug residues in animal-derived foods: Potential impact on the human intestinal microbiome. *J Vet Pharmacol Ther*. 1 de Março de 2021;44(2):215–22.
88. The European Parliament and The Council of the European Union. Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC . PE/45/2018/REV/1 <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>; Dez 11, 2018.

89. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Vol. 13, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 42–51.
90. McInnes RS, McCallum GE, Lamberte LE, van Schaik W. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. Vol. 53, *Current Opinion in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2020. p. 35–43.
91. Espinoza W, Vargas Jentsch P, Gualpa F, Andrade P, Moreno C, Vaca I, et al. Survey of clenbuterol in bovine muscle and liver in Ecuador. *Food Addit Contam Part B Surveill*. 2 de Abril de 2020;13(2):107–14.
92. Pleadin J, Vulić A, Perši N, Vahčić N. Clenbuterol residues in pig muscle after repeat administration in a growth-promoting dose. *Meat Sci*. Novembro de 2010;86(3):733–7.
93. Zhao Z, Yao T, Qin Y, Yang X, Li J, Li J, et al. Clenbuterol distribution and residues in goat tissues after the repeated administration of a growth-promoting dose. *J Anal Toxicol*. 1 de Julho de 2015;39(6):465–71.
94. Brambilla G, Cenci T, Franconi F, Galarini R, Macrià AM, Rondoni F, et al. Clinical and pharmacological profile in a clenbuterol epidemic poisoning of contaminated beef meat in Italy [Internet]. Vol. 114, *Toxicology Letters*. 2000. Disponível em: www.elsevier.com/locate/toxlet
95. Ramos F, Silveira I, M. Silva J, Barbosa J, Cruz C, Martins J, et al. Proposed guidelines for clenbuterol food poisoning [1]. Vol. 117, *American Journal of Medicine*. 2004. p. 362.
96. Barbosa J, Cruz C, Martins J, Silva JM, Neves C, Alves C, et al. Food poisoning by clenbuterol in Portugal. *Food Addit Contam*. Junho de 2005;22(6):563–6.
97. Rose MD, Shearer G, Farrington WHH. The effect of cooking on veterinary drug residues in food: 1. clenbuterol. *Food Addit Contam*. 1995;12(1):67–76.
98. Gojmerac T, Pleadin J, Bratoš I, Vulić A, Vahčić N. Xenobiotic clenbuterol in food producing male pigs: Various tissue residue accumulation on days after withdrawal. *Meat Sci*. Novembro de 2008;80(3):879–84.