



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ANA CAROLINA GILÓ LAVOR

AVALIAÇÃO DE EFEITOS TÓXICOS E POTENCIAL CARCINOGÊNICO
ASSOCIADOS A ADITIVOS ALIMENTARES

FORTALEZA

2025

ANA CAROLINA GILÓ LAVOR

**AVALIAÇÃO DE EFEITOS TÓXICOS E POTENCIAL CARCINOGENICO
ASSOCIADOS A ADITIVOS ALIMENTARES**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Ronald Feitosa Pinheiro.
Coorientador: Dr. Carlos Leonardo de Aragão Araújo.

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L436a Lavor, Ana Carolina Giló.
Avaliação de efeitos tóxicos e potencial carcinogênico associados a aditivos alimentares / Ana Carolina Giló Lavor. – 2025.
51 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências,
Curso de Ciências Biológicas, Fortaleza, 2025.

Orientação: Prof. Dr. Ronald Feitosa Pinheiro.

Coorientação: Prof. Dr. Carlos Leonardo de Aragão Araújo.

1. Neoplasia. 2. Exposoma. 3. Carcinogenicidade. 4. Alimentos. I. Título.

CDD 570

ANA CAROLINA GILÓ LAVOR

**AVALIAÇÃO DE EFEITOS TÓXICOS E POTENCIAL CARCINOGENICO
ASSOCIADOS A ADITIVOS ALIMENTARES**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências
Biológicas da Universidade Federal do Ceará,
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 16/07/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ronald Pinheiro Feitosa (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Marina Duarte Pinto Lobo
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Msc. Letícia Rodrigues Sampaio
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, Fábio e Mágila.

AGRADECIMENTOS

À Deus, meu eixo e fonte de coragem.

Aos meus pais e minha família, agradeço o apoio emocional, suporte financeiro e torcida durante toda minha jornada educacional. Obrigada pelos ensinamentos e por me orientarem desde o berço.

À minha irmã e minhas primas, minhas melhores amigas, com as quais cresci compartilhando felicidades e sei que sempre poderei contar.

Ao Prof. Dr. Ronald Feitosa, pela excelente orientação e por me proporcionar participar de um projeto tão único. Obrigada pela excepcional introdução à ciência.

Aos professores participantes da banca examinadora Profa. Dr. Marina Lobo, cuja tutoria e dedicação se prolongam desde minha jornada na Mata Branca Jr., e Msc. Letícia Sampaio, exemplo e inspiração de cientista, pelo tempo e pelas valiosas colaborações.

Aos profissionais e pesquisadores do Laboratório Citogenômica do Câncer, Mayara, Sharlene, Roberta, Daniele, Leonardo, João Vitor, Dyllan e Lucas, pela recepção desde minha chegada e pelo apoio técnico. A todos os meus colegas de laboratório e projeto de pesquisa, e, em especial, às mulheres do Projeto Tóxicos, Jamyle, Sarah e Luana, obrigada pela amizade e a colaboração. Desejo que o compartilhamento de rotina e criatividade para ultrapassar desafios propicie motivação entre jovens cientistas.

À Universidade Federal do Ceará, pelo ensino singular, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio e oportunidades ímpares de desenvolver-me como bióloga, estudante e cidadã.

“Como cientista, eu sou de fato apenas uma formiga, insuficiente e anônima, mas sou mais forte do que aparento e faço parte de algo que é muito maior que eu.” (*Hope Jahren*).

RESUMO

O câncer é uma doença multideterminada e multifásica, caracterizada pelo crescimento descontrolado de células geneticamente alteradas, ditas neoplásicas, resultado do acúmulo de mutações ao longo do tempo. Essas alterações no material genético podem ocorrer de forma espontânea, por erros no processo de replicação do DNA, ou serem induzidas por fatores exógenos, como exposição a agentes carcinogênicos presentes no meio ambiente, nos alimentos ou em hábitos prejudiciais como tabagismo e etilismo, conjunto de fatores conhecido como Exposoma. A exposição deletéria interfere na manutenção do correto metabolismo de células saudáveis, bem como agrava potencialmente os danos já presentes em células neoplásicas, tornando-as mais agressivas. Estima-se que uma parcela significativa dos casos de câncer esteja associada a exposições ambientais evitáveis, tais como o consumo de alimentos industrializados ricos em aditivos químicos. A interação entre predisposição genética e ambiente é, portanto, determinante para o risco de desenvolver a doença. Este trabalho busca explorar o conceito de Exposoma no âmbito da alimentação moderna, rica em alimentos industrializados, avaliando como o consumo de certas substâncias atualmente apontadas como potencialmente tóxicas, mesmo regulamentadas, podem estar relacionadas a danos na saúde e à emergência de diferentes tumores. Por meio de uma coleta de dados transversal que avaliasse fidedignamente a alimentação local e a descrição dos compostos identificados, buscou-se compreender como sua exposição e metabolização convergem para a formação de tumores e quais medidas podem ser adotadas na prevenção e controle do câncer. A análise dos dados permitiu compreender a distribuição dos múltiplos compostos utilizados entre as categorias, bem como sua frequência e grau de utilização de compostos controversos. Assim, evidenciou-se a necessidade de reavaliar, com base em evidências científicas rigorosas, a segurança de aditivos alimentares amplamente utilizados, dada a discrepância entre as evidências atuais e as permissões regulatórias vigentes. As classificações de risco se mostram essenciais para orientar limites seguros de consumo, reforçando que a ausência de evidências robustas não deve ser interpretada como ausência de risco. Por fim, a divulgação dessas informações é fundamental para guiar políticas públicas, proteger grupos vulneráveis e incentivar escolhas alimentares mais conscientes pela população.

Palavras-chave: Neoplasia, Exposoma, Carcinogenicidade, Alimentos

ABSTRACT

Cancer is a multidetermined and multiphasic disease characterized by the uncontrolled growth of genetically altered cells, known as neoplasms, which result from the accumulation of mutations over time. These changes in the genetic material can occur spontaneously, due to errors in the DNA replication process, or be induced by exogenous factors, such as exposure to carcinogens present in the environment, in food or in harmful habits such as smoking and alcoholism, a set of factors known as Exposome. Deleterious exposure interferes with maintaining the correct metabolism of healthy cells, as well as potentially aggravating the damage already present in neoplastic cells, making them more aggressive. It is estimated that a significant proportion of cancer cases are associated with avoidable environmental exposures, such as the consumption of industrialized foods rich in chemical additives. The interaction between genetic predisposition and the environment is therefore a determining factor in the risk of developing the disease. This work seeks to explore the concept of Exposome in the context of modern food, rich in industrialized foods, evaluating how the consumption of certain substances currently identified as potentially toxic, even if regulated, may be related to damage to health and the emergence of different tumors. Through cross-sectional data collection that reliably assessed the local diet and the description of the compounds identified, we sought to understand how their exposure and metabolization converge to the formation of tumours and what measures can be adopted to prevent and control cancer. Analysis of the data made it possible to understand the distribution of the multiple compounds used among the categories, as well as their frequency and the degree of use of controversial compounds. This highlighted the need to re-evaluate the safety of widely used food additives based on rigorous scientific evidence, given the discrepancy between current evidence and current regulatory permissions. Risk ratings are essential to guide safe consumption limits, reinforcing that the absence of robust evidence should not be interpreted as the absence of risk. Finally, the dissemination of this information is essential to guide public policies, protect vulnerable groups and encourage more conscious food choices by the population.

Keywords: Neoplasm, Exposome, Carcinogenicity, Food

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Índice de Incidência e Mortalidade entre Homens e Mulheres

Figura 2 – Índice Absoluto de Mortalidade Global

Figura 3 – Principais Características do Câncer

Figura 4 – Seleção Darwiniana de Célula Tumoral

Figura 5 – Domínios do Exposoma

Figura 6 – Grupos da IARC segundo a Classificação de Perigo

Figura 7 – Fluxograma da Metodologia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Categorias estabelecidas para catalogação de produtos

Tabela 2 – Levantamento de Dados Quantitativos

Tabela 3 – Substâncias Catalogadas pela IARC

Tabela 4 – Distribuição dos Compostos entre as Categorias

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-MEI	Corante caramelo IV
8-OHdG	8-hidroxi-2'-desoxiguanosina
ADH	Álcool Desidrogenase
ALDH	Aldeído Desidrogenase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BHA	Butil-hidroxi-anisol
BHT	Butil-hidroxi-tolueno
DII	Doença Intestinal Inflamatório
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DNMT	DNA Metiltransferase
EFSA	Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FAO	Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura
GLOBOCAN	Observatório Global do Câncer
GRAS	Geralmente Reconhecido como Seguro
HAA	Aminas Heterocíclicas Aromáticas
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer
IDA	Ingestão Diária Aceitável
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NCCN	Rede Nacional Abrangente de Câncer
NOC	Compostos N-nitrosos
O6-CMG	O6-carboximetilguanina
O6-MeG	O6-metilguanina

OMS	Organização Mundial da Saúde
PAH	Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos
SMD	Síndrome Mielodisplásica
TGI	Trato Gastrointestinal
WCRF	Fundo Mundial de Pesquisa do Câncer

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Câncer.....	14
1.1.1	Aspectos Gerais do Câncer	14
1.1.2	Epidemiologia.....	15
1.1.3	Patogênese do câncer.....	17
1.1.4	Exposoma: função das exposições ambientais na carcinogênese.....	19
1.2	Órgãos Reguladores.....	21
1.2.1	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (International Agency for Research on Cancer – IARC).....	21
1.2.2	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)	23
2	OBJETIVOS.....	24
2.1	Objetivo Geral	24
2.2	Objetivos Específicos	24
3	MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1	Coleta de Dados.....	25
3.2	Categorização	25
4	RESULTADOS.....	28
4.1	Levantamento de Dados Quantitativos.....	28
4.2	Substâncias Catalogadas pela IARC	29
4.3	Distribuição dos Compostos entre as Categorias	30
5	DISCUSSÃO.....	32
5.1	Grupo 1: Carcinogênico para humanos	32
5.1.1	Consumo de Bebidas Alcoólicas	32
5.1.2	Consumo de Carne Processada.....	34
5.2.1	Carne Vermelha	35
5.2.2	Nitritos/Nitratos	36
5.2.3	Talco (Silicato de Magnésio).....	37
5.3	Grupo 2B: Possivelmente carcinogênico para humanos	38
5.3.1	Aspartame	38
5.3.2	BHA (Butil-hidroxi-anisol).....	39
5.3.3	Carragena.....	39
5.3.4	Corante Caramelo IV (4-metilimidazol).....	40
5.3.5	Dióxido de Titânio	41
5.4	Grupo 3: Não classificados quanto a sua carcinogenicidade para humanos	41
6	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer

1.1.1 Aspectos Gerais do Câncer

O termo câncer designa um conjunto de doenças relacionadas que podem emergir de qualquer tecido do organismo, quando uma população de células anormais passa a crescer sem controle (OMS, 2025). O câncer, ou neoplasia em estado maligno, decorre de mutações: falhas genéticas estruturais na sequência de bases da molécula de DNA que prejudicam a transcrição de elementos críticos para o metabolismo celular. Certas alterações no DNA, quando não corrigidas pelos mecanismos de reparo intrínsecos, levam à desregulação do ciclo celular, induzindo a proliferação descontrolada das células e sua evasão das vias de sinalização de morte celular (NCI, 2021).

A multiplicação celular acelerada pode gerar tumores benignos, quando formam massas protuberantes bem delimitadas por uma cápsula fibrosa de tecido conjuntivo, ou tumores malignos, quando a população celular geneticamente alterada passa a invadir os tecidos adjacentes a aquele acometido primariamente (Kumar; Abbas; Aster, 2023). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a metástase, isto é, a invasão de tecidos distintos daquele de origem da célula cancerosa, é a principal causa de morte por câncer. As Diretrizes da Prática Clínica em Oncologia da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) classificam os tipos de câncer sobretudo com base na localização anatômica do tumor, isto é, tecido ou o órgão a partir do qual o câncer se originou. Essa abordagem é semelhante à utilizada por outras instituições, como o Instituto Nacional de Câncer (INCA) no Brasil, que também categoriza os cânceres conforme sua localização primária e estratificação.

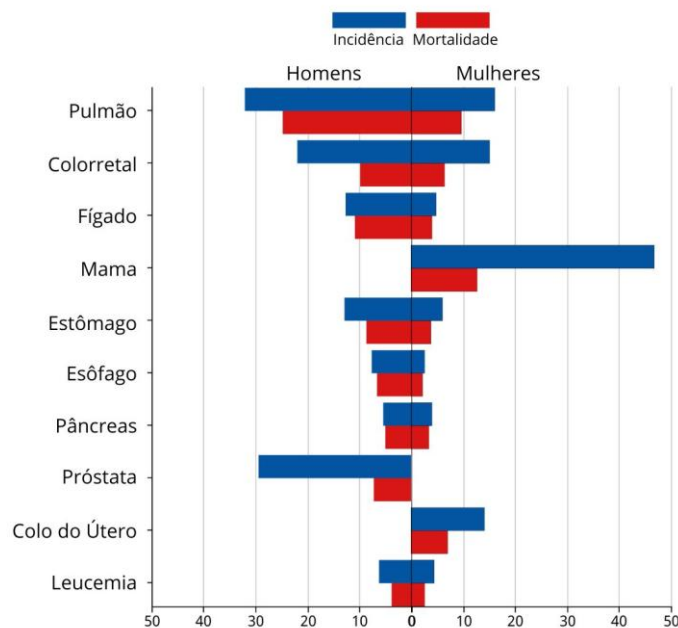
O câncer tem origem multifatorial e é classificado pela OMS como uma doença crônica não transmissível prioritária em razão de seu impacto no sistema público de saúde. Conquanto, há alta possibilidade de prevenção através de mudanças comportamentais e rastreamento precoce, visto que cerca de 40% dos cânceres são atribuídos a fatores de risco modificáveis (Gordon-Dseagu; Vlad, 2023), com especial influência ambiental na indução da carcinogênese (Sugimura; Wakabayashi, 2003).

1.1.2 Epidemiologia

Atualmente, o câncer é um dos principais desafios para a saúde pública mundial, em decorrência de suas altas taxas de morbidade e mortalidade (Bray, 2021). Segundo relatórios da OMS, entre o período de 2000 a 2020, a patologia chegou a representar a primeira ou segunda principal causa de mortes em alguns países. De acordo com dados globais, a incidência da doença tem aumentado progressivamente nas últimas décadas, causando profunda repercussão no envelhecimento saudável da população.

Conforme estatísticas de 2022 do Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN), elaboradas pela Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC – *Internacional Agency for Research on Cancer*), o câncer de pulmão apresenta os maiores índices tanto de incidência quanto de mortalidade. Este tipo é mais proeminente em regiões altamente desenvolvidas, como na América do Norte, Ásia e Europa, onde os registros para ambos os sexos ultrapassam a marca de 60 milhões de casos (Figura 1). Já a estatística gênero-específica mostra que a neoplasia mais comum em homens é a de próstata, e em mulheres, de mama. Ainda tratando das taxas mundiais, a mortalidade do câncer de pulmão é seguida pelas de mama e colo do útero, sobretudo na África e Ásia Meridional (Figura 2).

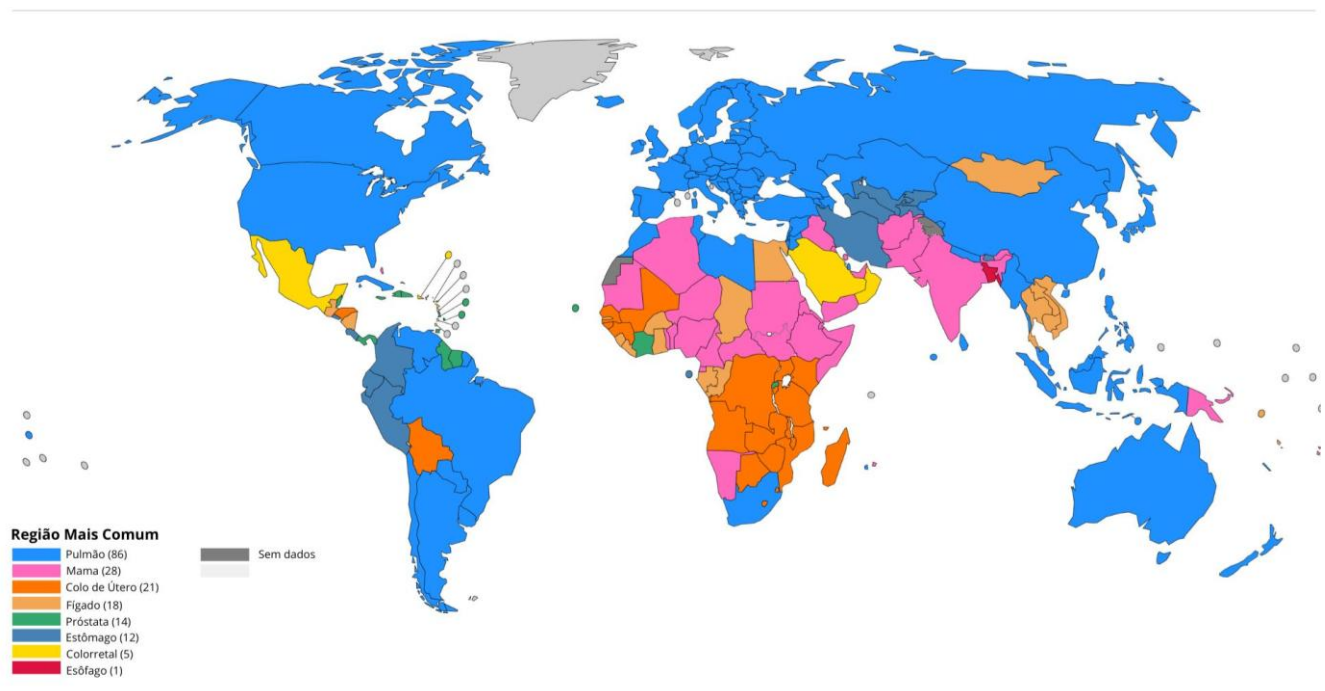
Figura 1- Índice de Incidência e Mortalidade entre Homens e Mulheres



Fonte: (IARC/GLOBOCAN 2022), traduzido pela autora.

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é uma medida socioeconômica que auxilia na compreensão da distribuição dos diferentes tipos de câncer entre os países, pois reflete fatores críticos sobre a qualidade de vida da população (Sadovsky, 2015). A análise populacional com base nos dados do GLOBOCAN de Bray e colaboradores (2012) apontou que, em países de IDH elevado, cânceres de mama, próstata, pulmão e cólon são os mais comuns e estão fortemente ligados ao sedentarismo, poluição, tabagismo em excesso e maus hábitos alimentares, como alto consumo de alimentos industrializados, característica do estilo de vida ocidental. Já em países de IDH médio ou baixo, observa-se uma maior prevalência de cânceres relacionados a infecções, como câncer de colo do útero, fígado e estômago, que podem ser atribuídos à menor cobertura de vacinação, condições sanitárias precárias e acesso limitado a exames preventivos e tratamento adequado, convergindo quanto ao câncer de pulmão decorrente de tabagismo e poluição atmosférica.

Figura 2 - Índice Absoluto de Mortalidade Global



Fonte: GLOBOCAN/IARC (2022), traduzido pela autora.

Nessa perspectiva, é possível que produtos industrializados, inicialmente introduzidos em países desenvolvidos, desempenharam um papel significativo no aumento da incidência de neoplasias entre populações mais afluentes (Wu et al., 2021). Em razão da popularização dos alimentos industrializados e o sobrefaturamento dos produtos orgânicos, a tendência de consumo de ultraprocessados tem atingido classes menos abastadas em país em

desenvolvimento e subdesenvolvidos, tornando sua população mais susceptível ao impacto dos ultraprocessados (Kanavos, 2006). Esse cenário entra também em concordância com as projeções do GLOBOCAN, que preveem um aumento de 96% nos casos de neoplasias entre 2020 e 2040 em países com baixo IDH, refletindo a consolidação dos produtos industrializados, contrastando com um incremento de apenas 32,2% em nações com IDH muito elevado, onde esses produtos, antes consolidados, perdem seu espaço (Gordon-Dseagu; Vlad, 2023).

No Brasil, a última estimativa do INCA para o triênio de 2023 a 2025 indica que ocorrerão mais 480 mil casos novos de câncer, excluindo o de pele não melanoma (Santos et al., 2023). Até o final do período, os cânceres de mama e próstata serão os mais incidentes, com mais de 70 mil casos cada, seguido do câncer colorretal, de pulmão, estômago e colo do útero, refletindo amplamente o perfil heterogêneo das regiões brasileiras, segundos seus padrões de desenvolvimento. A avaliação dos cenários presente e futuro acerca da epidemiologia nacional e mundial do câncer são preocupantes. No entanto, auxiliam na compreensão da tendência das diferentes neoplasias, suas formas de tratamento e orienta políticas públicas para prevenção e detecção precoce da doença.

1.1.3 Patogênese do câncer

A origem e progressão do câncer envolvem um conjunto complexo de eventos celulares e moleculares sequenciais e interdependentes que culminam na hiperproliferação das células (Hanahan e Weinberg, 2000). Durante esse processo, chamado carcinogênese, o fenótipo e a biologia são gradualmente afetados em decorrência de alterações genéticas. Essas anomalias podem ser representadas por eventos mutacionais não reparados nos ácidos nucleicos, bem como por mecanismos epigenéticos que alteram o padrão de expressão de genes críticos para o ciclo celular (Baylin e Ohm, 2006; Weinberg, 2011)

A carcinogênese é um processo multifásico complexo que envolve três estágios principais: iniciação, promoção e progressão. A iniciação ocorre quando agentes lesivos intrínsecos ou extrínsecos causam danos irreparáveis no DNA em regiões de genes supressores de tumor, prejudicando parcial ou totalmente sua expressão, ou em proto-oncogenes, ativando-os em oncogenes (Kumar; Abbas; Aster, 2023). Na fase da promoção, a persistência dos estímulos lesivos, epigenéticos e ambientais, como espécies reativas de oxigênio, metilação do DNA e inflamação crônica, favorecem a indução da proliferação

celular descontrolada (Baylin e Ohm, 2006). Por fim, durante a progressão, as células neoplásicas adquirem perfil mais agressivo e caráter maligno, como metástase e resistência à apoptose (Hanahan e Weinberg, 2000) (**Figura 3**).

Figura 3 – Principais Características do Câncer.

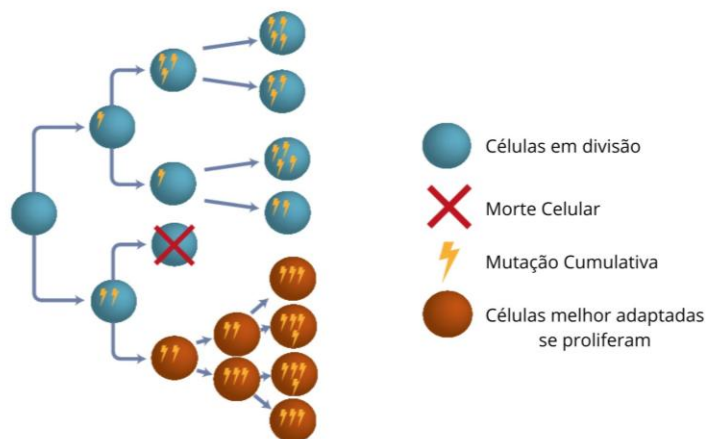


Fonte: WEINBERG (2011), traduzido e adaptado pela autora.

O estudo de Hanahan e Weinberg, publicado na virada do milênio e sequencialmente atualizado, foi essencial para enumerar as características intrínsecas da célula cancerígena maligna para estimular seu crescimento. Transpassada a carcinogênese, a célula tumoral adquire uma série de características que garantem sobrevivência através de uma reprogramação de seu metabolismo (Alfarouk, 2014). Assim, é criado um estado de autossuficiência para sinais de proliferação, a insensibilidade à inibição de crescimento, a capacidade de evadir a apoptose, o potencial replicativo ilimitado, os quais favorecem a desregulação do ciclo celular. Além disso, para promover seu crescimento, há uma indução sustentada da angiogênese, que passa a fornecer ininterruptamente um maior aporte de nutrientes para o tumor. Por fim, em razão da alteração fenotípica e alteração dos níveis de expressão de proteínas de adesão, ocorre a ativação da invasão tecidual e metástase (Hanahan e Weinberg, 2000; Weinberg et. al, 2011; Hanahan, 2022).

Para mais, é essencial compreender que a dinâmica evolutiva de uma célula tumoral de caráter maligno é caracterizada por uma seleção darwiniana (Williams et al., 2018) (Figura 4). Através da instabilidade genômica que se desencadeia na célula cancerosa, mutações genéticas condutoras criam subpopulações de células somáticas clonais que desenvolvem características vantajosas para sobrevivência ao meio frente as demais células do mesmo tumor (Pérez, 2020). Dessa forma, ocorre um aumento do índice de proliferação das células mais beneficiadas, e sua consequente manutenção populacional no nicho tumoral. Ainda, a instabilidade genômica que se instala induz uma sucessão de eventos mutacionais e epigenéticos cumulativos, que interferem no ciclo, sinalização, função e fenótipo celular, gerando múltiplos níveis de diferenciação e estratificação dentro de um mesmo tumor (Williams et al., 2018; Little, 2010).

Figura 4 - Seleção Darwiniana da Célula Tumoral



Fonte: Williams et al. (2018), traduzido pela autora.

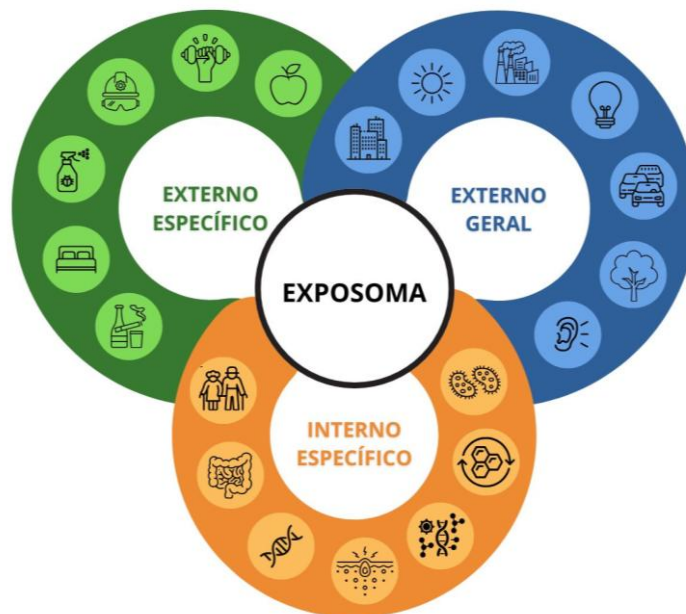
1.1.4 Exposoma: função das exposições ambientais na carcinogênese

A etiopatogenia do câncer está sustentada no tripé causal entre genes, ambiente e acaso, com ênfase nos danos aleatórios que podem incidir no material genético (Tomasetti, 2017). O conceito Exposoma surge em meio ao desenvolvimento das “Ciências Ômicas”, e refere-se à totalidade das exposições ambientais ao longo da vida de um indivíduo, a partir do período pré-natal, e como a diversidade e intensidade das exposições influenciam na saúde (Wild, 2005). O estudo do exposoma visa desenvolver uma avaliação cautelosa e preventiva quanto ao impacto da exposição ambiental no desenvolvimento de doenças crônicas por

agentes lesivos, representando um grande avanço frente aos métodos de análise da epidemiologia convencional (Kim, 2017).

O exposoma compreende três domínios: o externo geral, o externo específico e o ambiente interno (Wild, 2012) (Figura 5). O ambiente externo geral inclui fatores socioeconômicos amplos, como renda, nível educacional, local de habitação e clima. O ambiente externo específico inclui exposições relativos ao estilo de vida, aos hábitos alimentares, à poluição e à ocupação profissional. Por fim, o ambiente interno reflete não apenas o genoma próprio do indivíduo, mas também os efeitos biológicos das exposições ambientais e as respostas a elas (Wild, 2012; Dennis, 2016).

Figura 5- Domínios do Exposoma



Fonte: Wild (2012), adaptado e traduzido pela autora.

Wild (2012), criador do termo Exposoma, aponta que esta ciência requer múltiplas medições quanto às exposições em períodos críticos da vida de um indivíduo, desde o período pré-natal, perpassando sua juventude, até a velhice. A metodologia prolongada para definição do exposoma torna-o, por isso, um estudo desafiador.

Dada a importância da coleta continuada de dados para caracterização e compreensão do exposoma, em 2013, foi criado o estudo do Exposoma da Vida Humana Inicial (*Human Early Life Exposome – HELIX*). O projeto HELIX, iniciativa colaborativa entre países da Europa, visa medir e descrever múltiplas exposições ambientais dos domínios do exposoma

durante os estágios de vida iniciais, relacionando-os com marcadores ômicos e a saúde infantil (Maitre et al., 2018). Para tal, foi selecionada uma coorte de mulheres grávidas de cada um dos países-membro do estudo (Reino Unido, França, Espanha, Lituânia, Noruega e Grécia) para análise da vida pré-natal, a fim de obter informações também quanto a influência de hábitos alimentares, higiênicos e ocupacionais das genitoras sobre a saúde humana a partir da vida fetal (Vrijheid et al. 2014).

Iniciativas como a do projeto HELIX reforçam a necessidade de métodos epidemiológicos mais avançados para definição do exposoma, sendo este único dentro de cada população. Assim, o estabelecimento de pesquisas relacionadas contribui para o desenvolvimento de múltiplas estratégias e políticas públicas voltadas para a promoção da saúde em todos os estágios da vida.

1.2 Órgãos Reguladores

1.2.1 Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (International Agency for Research on Cancer – IARC)

A IARC é um centro especializado criado pela OMS em 1965, com o objetivo de promover a colaboração internacional na pesquisa sobre o câncer, sempre com foco na prevenção da doença (IARC/OMS, 2025). A investigação científica realizada pela agência é responsável por um grande contingente de publicações que são utilizadas como base para a implementação de políticas públicas para prevenção do câncer. Estudos importantes são o programa Incidência do Câncer nos Cinco Continentes, a plataforma interativa GLOBOCAN e as Monografias da IARC. Desde sua entrada em 2013, o Brasil, representado pelo INCA, permanece sendo o único país da América Latina a fazer parte da IARC, tendo assento tanto no Conselho Diretivo, referente às decisões políticas, quanto ao Conselho Científico, desenvolvendo e aprimorando as estratégias científicas da agência (Brasil, 2022).

O programa de Monografias da IARC (*Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*) se relaciona fortemente com o conceito de exposoma. Designado pelo Comitê Consultivo de Carcinogênese Ambiental, a IARC elabora compêndios que tratam da atividade biológica e avaliação do potencial carcinogênico de substâncias químicas de relevância para a saúde pública. A primeira monografia foi publicada em 1972, abordando compostos inorgânicos, hidrocarbonetos clorados, aminas aromáticas, compostos N-nitrosos e produtos naturais (IARC, 1972). Autoridades científicas competentes nas áreas de

epidemiologia, ciências laboratoriais e bioestatística reúnem evidências para avaliar certas substâncias em relação ao grau de certeza de certa substância causar câncer. Essa avaliação permite agrupar as substâncias em 4 grupos: 1, 2A, 2B e 3 (Figura 6):

Figura 6 - Grupos da IARC segundo Classificação de Perigo



Fonte: IARC/OMS (2025), traduzido e adaptado pela autora.

- Grupo 1 (carcinogênico para humanos) – Há evidência suficiente de que o agente causa câncer em humanos;
- Grupo 2A (provavelmente carcinogênico para humanos) – Evidência limitada em humanos, mas evidência suficiente em animais de laboratório;
- Grupo 2B (possivelmente carcinogênico para humanos) – Evidência limitada em humanos e menos convincente em animais, ou evidência inadequada em humanos, mas evidência suficiente em animais;
- Grupo 3 (inclassificável quanto à carcinogenicidade em humanos) – Evidência inadequada em humanos e em animais, ou dados limitados demais para concluir.

1.2.2 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Criada em 1999, a Anvisa é o principal órgão brasileiro responsável pela regulamentação, controle e fiscalização da qualidade de produção, transporte e estoque de produtos e serviços que envolvam risco à saúde, incluindo alimentos, sejam estes *in natura* ou industrializados, e seus aditivos (Brasil, 1999). Segundo a agência (1999), aditivo alimentar é qualquer ingrediente adicionado intencionalmente aos alimentos sem propósito de nutrir, mas de alterar as propriedades organolépticas do produto durante a fabricação, processamento, preparação, tratamento, embalagem, acondicionamento, armazenagem, transporte ou manipulação de um alimento. Tais substâncias, juntos aos coadjuvantes de tecnologia de fabricação, são itens inclusos nos produtos submetidos ao controle e à fiscalização da vigilância sanitária nacional (ANVISA, 1999).

No caso particular dos aditivos alimentares, a Anvisa determina critérios de aplicação, limites de uso e condições de segurança de acordo com análises toxicológicas, evidências científicas e paradigmas estabelecidos pelo *Codex Alimentarius*, programa conjunto da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO – *Food and Agriculture Organization*) e da OMS.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar a catalogação de aditivos químicos presentes em alimentos processados e ultraprocessados, avaliando-os segundo sua classificação de potencial carcinogênico estabelecida pela IARC.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar a variedade, quantidade e frequência dos aditivos químicos alimentícios industrialmente adicionados, bem como descrever sua função no produto;
- Elencar os principais aditivos alimentares introduzidos nos produtos e descrever sua fórmula molecular, propriedades químicas e possíveis danos acarretados por sua ingestão;
- Investigar, dentre os ingredientes dos alimentos catalogados, a composição química dos aditivos alimentares adicionados aos alimentos industrializados ultraprocessados;
- Identificar, com base nas evidências científicas do Programas de Monografias da IARC e de bancos de dados, quais aditivos catalogados apresentam alto potencial de dano celular e iniciação da carcinogênese.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

De caráter transversal e descritivo, caracteriza-se pela coleta, categorização e registro de alimentos ultraprocessados e seus aditivos alimentares, visando à criação de um recorte fidedigno ao consumo populacional desses produtos.

3.1 Coleta de Dados

De acordo com o guia para Avaliação da Exposição Dietética a Produtos Químicos nos Alimentos (OMS/FAO, 2020), dentre as etapas de coleta de dados, é essencial basear-se em dados observacionais acerca do consumo alimentar local, como forma de originar conclusões e orientações práticas para avaliar a exposição humana a substâncias químicas através da alimentação. Dessa forma, a pesquisa utilizou fontes reais e diretas de consumo da população, através de colaboração pública prospectiva. Foi solicitado que colaboradores de perfis diversos (sexo, raça, idade, ocupação, etc.) compartilhassem embalagens de alimentos consumidos, gerando o banco de dados para catalogação. Evitou-se a obtenção direcionada de produtos adquiridos exclusivamente para o estudo, justificado pelo possível desenvolvimento de vieses que não representam corretamente os hábitos alimentares usuais.

Assim, durante o período de 1 ano e 6 meses, foi realizada a coleta de dados por 37 colaboradores do Laboratório Citogenômica do Câncer, vinculado ao Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM). Os colaboradores, homens e mulheres, com idades entre 20 e 53 anos, possuíam graus de formação variados, incluindo alunos de iniciação científica de graduação, mestrado, doutorado, pesquisadores de pós-doutorado e professores universitários, que voluntariamente disponibilizavam embalagens de produtos consumidos no cotidiano.

3.2 Categorização e Registro

A etapa consiste na catalogação dos produtos e sua composição no Google Planilhas® (**Figura 7**), bem como armazenamento de fotos de cada embalagem com respectivo código de identificação em banco de imagens no Google Drive®.

Figura 7- Fluxograma da Metodologia



Fonte: elaborada pela autora.

A caracterização do produto abrangeu as informações de nome, especificação (caso haja), marca, local de produção, tipo da embalagem e descrição de seus ingredientes. Cada ingrediente foi registrado individualmente, um por célula e por extenso, e colorido conforme as cores dos grupos de carcinogenicidade estipulados pela IARC, permitindo sua posterior busca para fins estatísticos e de pesquisa bibliográfica em plataformas de dados.

Os produtos foram classificados em 13 categorias, seguidas de seu código:

Tabela 1 – Categorias estabelecidas para catalogação de produtos

CATEGORIA	CÓDIGO	ENQUADRAMENTO
Bebidas	Su	Sucos, chás, café e bebidas energéticas.
Bebidas Alcoólicas	Alc	Destilados, extratos fermentados e drinks.
Biscoitos	Bis	Biscoitos e bolachas salgados ou doces.
Cereais	Cer	Pães, massas e cereais minimamente processados.
Condimentos	Com	Molhos, temperos prontos, óleos e azeite.
Enlatados	Enlat	Armazenados em conserva ou lata.
Frios Processados	Fr	Carnes parcial ou totalmente processadas.
Instantâneos	Inst	Etapa única de cozimento ou aquecimento.
Laticínios	Lat	Derivados do leite e bebidas lácteas
Petiscos	Pet	Guloseimas
Refrigerantes	Ref	Gaseificados de fruta, soda ou cola.
Sobremesas	Sob	Doces, chocolate e frutados ricos em açúcar.
Suplementos	Sup	Liofilizados ricos em nutrientes e/ou proteínas

4 RESULTADOS

4.1 Levantamento de Dados Quantitativos

O levantamento de dados por meio da coleta e catalogação de embalagens durou um ano e seis meses. A partir dos dados de catalogação dos produtos coletados no período de pesquisa, foi realizado o levantamento de informações obtidas nas planilhas virtuais no Google Planilhas. Abaixo (**Tabela 2**), é apresentada a Quantidade total de produtos, de ingredientes diferentes e de compostos classificados pela IARC, individualizados de acordo com os grupos de certeza de carcinogenicidade, encontrados no banco de dados de catalogação de alimentos.

Tabela 2 - Levantamento de Dados Quantitativos da Quantidade de Produtos, Ingredientes e Aditivos Catalogados pela IARC em cada categoria.

Categoria	Quantidade Total		Classificados pela IARC			
	Produtos	Ingredientes	1	2A	2B	3
Bebidas	95	123	-	-	3	9
Bebidas Alcohólicas	70	92	1	-	1	5
Biscoitos	130	167	1	-	1	5
Condimentos	120	192	1	1	3	5
Enlatados	30	71	1	2	2	1
Frios Processados	30	91	2	2	2	2
Instantâneos	75	147	1	1	3	2
Laticínios	145	169	-	-	3	5
Pães e Cereais	70	171	-	-	1	1
Petiscos	30	79	-	-	1	4
Refrigerantes	25	57	1	-	2	7
Sobremesas	180	253	1	1	4	7
Suplementos	50	143	1	-	1	5
	1050					

Descrição – A tabela indica a quantidade total de produtos catalogados dentro de cada categoria, bem como a variedade total de ingredientes não repetidos e quantidade de ingredientes diferentes classificados e pertencentes a cada grupo da IARC.

4.2 Substâncias Catalogadas pela IARC

Síntese da função e volume da monografia dos compostos classificados pela IARC, de acordo com os grupos de certeza de carcinogenicidade, encontrados no banco de dados de catalogação de alimentos (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Substâncias Catalogadas pela IARC

Grupo	Nome	Função
1	Álcool	Composição principal
	Carne Processada	Composição principal
2A	Carne Vermelha	Composição principal
	Talco	Antiaglomerante e Espessante
	Nitrito/Nitrato	Estabilizante, Antioxidante e Realçador de Sabor
2B	4-Metilimidazol (4-MEI)	Corante
	BHA	Antioxidante
	Aspartame	Adoçante
	Carragena	Espessante, Estabilizante e Gelificante
	Dióxido de Titânio	Corante e Proteção contra-luz ultravioleta
3	Anidrido Sulforoso	Conservante e Antioxidante
	BHT	Antioxidante
	Cafeína	Composição principal
	Ciclamato de sódio	Adoçante
	Amarelo crepúsculo FCF	Corante
	Azul brilhante FCF	Corante
	Ponceau 3R	Corante
	Dióxido de Silício	Antiumectante
	Tartrazina	Corante
	Metabissulfito de sódio	Conservante e Antioxidante
	Sulfito	Conservante e Antioxidante
Sacarina Sódica	Adoçante	

Descrição – a tabela especifica as funções de cada ingrediente adicionado aos produto.

4.3 Distribuição dos Compostos entre as Categorias

Visão geral da distribuição de todos os compostos classificados pela IARC encontrados, de acordo com os grupos de certeza de carcinogenicidade, em cada categoria do banco de dados de catalogação dos alimentos (**Tabela 4**). Por meio da distribuição da tabela, é possível identificar quais compostos são mais amplamente utilizados entre as categorias, bem como quais categorias apresentam maior quantidade de substâncias adicionadas.

Tabela 4 – Distribuição dos Compostos Catalogados pela IARC entre as Categorias

IARC	INGREDIENTE	Su	Alc	Bis	Cer	Con	Enl	Fr	Inst	Lat	Pet	Ref	Sob	Sup
Grupo 1	Álcool	-	X	X	-	X	-	X	-	-	-	X	X	X
	Carne Processada	-	-	-	-	-	X	X	X	-	-	-	-	-
Grupo 2A	Carne Vermelha	-	-	-	-	X	X	X	X	-	-	-	-	-
	Nitrito e Nitrato	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-
	Talco	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
Grupo 2B	Caramelo IV (4-MEI)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
	Aspartame	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	X	-
	BHA	-	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	-
	Carragena	X	-	-	-	X	X	X	X	X	-	-	X	-
	Dióxido de Titânio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X
Grupo 3	Amarelo Crepúsculo	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	-
	Anidrido Sulforoso	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Azul Brilhante	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X
	BHT	-	-	X	-	X	X	-	-	-	-	X	-	-
	Caféina	X	X	-	-	-	-	-	-	X	-	X	X	X
	Ciclamato de Sódio	X	-	-	-	X	-	-	-	X	-	X	X	-
	Dióxido de Silício	X	-	X	X	X	-	X	X	-	X	-	X	X
	Metabissulfito de Sódio	-	X	X	-	-	-	X	X	X	-	-	X	-
	Ponceau 3R	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tartrazina	X	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	X
	Sacarina Sódica	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
Sulfito	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	

Fonte: Elaborada pela autora.

Descrição - Distribuição dos compostos catalogados pela IARC entre as categorias. As categorias nas quais certa substância foi encontrada tiveram a intersecção marcada por um X.

Dentro do grupo 1 (vermelho), o álcool foi registrado múltiplas vezes, segundo a nomenclatura utilizada na descrição dos ingredientes, dentre elas: álcool etílico (potável ou retificado), tipos de vinho (tinto, branco, seco, etc.), licor de cacau, e bebidas alcóolicas populares, como rum, vodka, cachaça, aguardente, cerveja, chopp, saquê. Ainda, o álcool foi identificado enquanto composição principal em bebidas alcóolicas e como ingrediente saborizante ou aromatizante em condimentos, frios processados, refrigerantes, biscoitos, sobremesas e suplementos. Ainda no grupo 1, a carne vermelha também foi encontrada de múltiplas formas como composição principal (linguiça, almôndega, bacon, etc.) e ingrediente saborizante ou aromatizante nas categorias de enlatados, frios processados e alimentos instantâneos.

Devido a utilização de nitritos e nitratos para a conservação de cortes de carne vermelha, esta combinação, ambos parte do grupo 2A (laranja), foi encontrada simultaneamente em vários produtos das categorias dos Enlatados e Frios Processados. A carne vermelha foi encontrada como saborizante em alimentos instantâneos e enlatados, e como composição principal ou secundária de carnes processadas. Ainda dentro do grupo 2A, o talco foi o elemento catalogado com menor frequência, aparecendo no banco de dados somente em dois produtos da categoria das sobremesas, sendo utilizado como glaceante.

No grupo 2B (amarelo), o Corante Caramelo IV ou 4-Metilimidazol, é aquele com maior frequência de uso e distribuição, sendo encontrado em doze das 13 (treze) categorias, estando ausente somente entre os suplementos.

Dentre as categorias com maior quantidade de substâncias adicionadas, estão as Sobremesas, com 12 (doze) aditivos alimentares, e as Bebidas não-alcóolicas (sucos, café, isotônicos), com 11 (onze) aditivos, utilizados unicamente com o objetivo de alterar ou mantêm propriedades organolépticas nos produtos.

5 DISCUSSÃO

Esta seção buscou discutir os compostos alimentares analisados organizando-os de acordo com sua classificação nos grupos da IARC, possibilitando análise crítica e didática dos diferentes níveis de risco carcinogênico associados ao consumo desses agentes. Essa abordagem permitiu clareza e objetividade, agrupando substâncias com similaridade quanto à evidência científica de carcinogenicidade em humanos, no momento que suas respectivas monografias foram desenvolvidas. A divisão em grupos, ainda, favoreceu uma reflexão crítica sobre a presença desses compostos em alimentos e seus potenciais impactos à saúde pública.

5.1 Grupo 1: Carcinogênico para humanos

5.1.1 Consumo de Bebidas Alcolólicas

Dentre os ingredientes encontrados na pesquisa e catalogação de produtos, os únicos componentes pertencentes ao Grupo 1 da IARC, isto é, aqueles cujas evidências robustas e suficientes de causar câncer em humanos, foram as variações de bebidas alcólicas e carnes ultra processadas.

De acordo com a OMS, o consumo de álcool foi responsável por contabilizar cerca de 4% dos diagnósticos de câncer registrados no mundo em 2020 (OMS, 2020). O álcool foi enquadrado pela primeira vez como carcinogênico para humanos (Grupo 1) pela IARC em 1988, no volume 44 das monografias IARC, e sua classificação permanece vigente hodiernamente, ratificando as evidências robustas do potencial tóxico da substância. Dada sua importância lesiva, sobretudo quando consumido com alta frequência e em grandes quantidades, estudos recentes buscam descrever mais detalhadamente a forma como o álcool induz a patogênese do câncer e características epidemiológicas sobre o consumo deste.

Uma vez ingerido, o álcool etílico é metabolizado pelas enzimas álcool desidrogenase (ADH), CYP2E1 e a catalase bacteriana, liberando o acetaldeído, resíduo altamente reativo e de potencial genotóxico (Molina, 2023). Independentemente da concentração, a molécula de acetaldeído é capaz de interagir deletariamente com a estrutura do DNA, prejudicando a síntese e reparo efetivos, ao gerar adutos: mutações, quebras de fita dupla, ligações cruzadas entre fitas de DNA ou DNA-proteína, e danos estruturais como trocas entre cromátides irmãs e alterações cromossômicas (Rungay et al., 2021). Além disso, a oxidação do álcool em acetaldeído libera, também, espécies reativas de oxigênio (EROS), e a ação da enzima ALDH gera o acetato, que reagem não apenas com os ácidos nucleicos, mas

causam a peroxidação de estruturas lipídicas, como a membrana plasmática das células e das organelas (Linhart, 2014).

Ainda, ambos o etanol e o acetaldeído geram efeitos epigenéticos potencialmente nocivos, pois inibem a atividade e a expressão regular da DNA metiltransferase (DNMT), o que pode acarretar a desregulação da expressão gênica, ativando oncogenes e silenciando genes supressores de tumor de forma indevida (Seitz, 2007; Garaycochea et al., 2018). É importante ressaltar estudos de meta-análise indicaram que mutações no gene *DNMT3A*, codificador da proteína DNA metiltransferase, estão relacionados a um pior prognóstico e menor taxa de sobrevivência em pacientes com Neoplasia Mielodisplásica (MDS), doença hematológica de caráter clonal mais prevalente entre idosos (Liang et al., 2019).

Para além da ação iniciadora do álcool como um agente carcinogênico quimiotóxico, o consumo contínuo de álcool por pacientes já acometidos por neoplasias é um grave fator de piora e progressão da patologia. O estudo de coorte retrospectivo de Koyama e colaboradores (2024) demonstrou que, em um grupo de pacientes já diagnosticados com câncer orofaríngeo, aqueles que eram ex-etilistas ou etilistas pesados apresentavam um risco de mortalidade muito maior que os paciente não etilistas. Já o estudo de coorte prospectivo de Floud e colaboradores (2023), evidenciou que, para mulheres sem diagnóstico prévio de câncer, após um acompanhamento de 17 anos, o consumo de álcool esteve fortemente ligado ao aumento substancial de diversos tipos de câncer aerodigestivos superiores (boca, faringe, laringe e esôfago), com associações positivas mais moderadas para câncer de mama, colorretal e pancreático. O último estudo também evidenciou que o tabagismo potencializa significativamente os riscos relacionados ao álcool, enquanto o Índice de Massa Corporal (IMC) e terapias hormonais não pareceram atingir o mesmo nível de influência.

Seguindo as diretrizes da OMS (2025), o Ministério da Saúde, a Anvisa e o INCA destacam que não há nível biologicamente seguro de consumo do álcool, estando este ligado a, ao menos, oito tipos diferentes de câncer - entre eles, os de boca, faringe, esôfago, fígado, cólon e mama. Além disso, o governo brasileiro destacou associação entre o álcool, mesmo em pequenas doses, com o aumento de risco de doenças crônicas, acidentes de trânsito, transtornos mentais e, novamente, cânceres, sendo um fator causador de até 3% dos óbitos nacionais em 2022 (Brasil, 2024).

5.1.2 Consumo de Carne Processada

Segundo a Anvisa, produtos cárneos processados industrializados são produtos preparados à base de carne e/ou subprodutos cárneos comestíveis, adicionados ou não de outros ingredientes autorizados. Ambas as carnes vermelha e processada foram avaliadas pela IARC na Monografia 114 (2018), sendo classificadas, respectivamente, como grupo 2B e 1. Instituições voltadas para a pesquisa e prevenção do câncer recomendam que o consumo das duas formas de produtos cárneos seja drasticamente reduzido, limitando a carne vermelha em até 500g/semana e o mínimo possível quanto às carnes ultraprocessadas, devido às importantes evidências de associação à carcinogênese (WCRF, 2018). Esta recomendação se baseia, sobretudo, em razão da adição de múltiplos aditivos químicos que visam a preservar os cortes, bem como compostos potencialmente tóxicos que são formados no processo de preparo e metabolização, como Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (PAHs - *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*), Aminas Heterocíclicas Aromáticas (HAA - *Heterocyclic Aromatic Amines*) e Compostos N-nitrosos (NOCs - *N-nitroso compounds*), que atuam como agentes lesivos do DNA e das organelas citoplasmáticas (IARC, 2018; Turesky, 2018).

Quanto às análises epidemiológicas, o estudo guarda-chuva de Huang e colaboradores (2021) avaliou 72 meta-análises e demonstrou que um consumo de 50g/dia de carne processada aumenta o risco de vários cânceres do trato digestório (oral, esôfago, colorretal, etc.) em até 72%, relacionando-o intimamente à patogênese da doença, e não estando correlacionado a qualquer benefício à saúde. Já na meta-análise de Farvid e colaboradores (2021), a partir de 148 estudos prospectivos, foram encontradas associações estatisticamente significativas entre o consumo de carnes processadas e maior risco para emergência de diversos cânceres, incluindo de mama (6%), colorretal (18%), cólon (21%), reto (22%) e carcinoma hepatocelular (12%), com agravo significativo quando o consumo era associado com carne vermelha. Estes resultados corroboram com a hipótese de que o consumo, mesmo moderado, desses tipos de carne está associado ao desenvolvimento de câncer, com destaque para tumores do trato gastrointestinal.

É importante ressaltar, ainda, que o consumo de carne processada, bem como a carne vermelha, mesmo *in natura*, ao formar múltiplos compostos genotóxicos em sua metabolização, são responsáveis por propiciar uma interação deletéria com a microbiota intestinal. Assim, a composição das carnes ultraprocessadas podem, ainda, promover quadros de disbiose, inflamação e emergência de vias de estresse oxidativo intracelular, o que favorece a formação de adutos no DNA e mutações iniciadoras (Diakité et al., 2022).

As demais substâncias com potencial genotóxicos que podem ser encontradas nas carnes ultraprocessadas serão descritas na sessão do grupo 2A, na categoria da carne vermelha, na qual existem naturalmente e são liberadas após processos de cozimento em altas temperaturas, e nitritos e nitratos.

5.2 Grupo 2A: Provavelmente carcinogênico para humanos

5.2.1 Carne Vermelha

Carnes são alimentos de origem animal, ricas fontes de biomoléculas, micronutrientes, desempenhando importante na alimentação humana e sendo elemento culinário essencial em várias culturas (Brasil, 2014). Entretanto, é essencial, no contexto do controle do exposoma, consumi-la moderadamente, de acordo com as recomendações das agências reguladoras e de saúde, uma vez que a carne vermelha, após processos de cura, é considerada como Grupo 2A pela IARC (2018).

Quando submetida a processos de cozimento sob altas temperaturas, como fritura, grelha ou defumação, o conteúdo muscular de cortes bovinos e suínos tendem a favorecer a formação de compostos secundários de potencial genotóxico (Bulanda, 2023; Huang et al., 2021), como os supracitados Hidrocarbonetos PAHs, HAAs e NOCs, derivados de reações entre nitritos e nitratos, estes últimos elucidados na próxima sessão. O mecanismo de bioativação de todos esses compostos após a ingestão convergem na metabolização hepática, através do complexo do citocromo P450 (Bulanda, 2022). Os PAHs se formam da pirólise de gordura, aminoácidos e açúcares, isto é, a combustão incompleta dessas biomoléculas sob altas temperaturas (Bulanda, 2022; SIVASUBRAMANIAN et al., 2023). Essa reação causa gotejamento das partículas nas superfícies de fritura ou grelha, gerando uma fumaça que se deposita nas fibras do músculo em processo de cura. Já os HAAs são formados pela transformação de Maillard, uma reação química recorrente entre creatina, aminoácidos e açúcares redutores naturalmente presentes na carne, quando esta é submetida a temperaturas superiores a 150° (Bulanda, 2022).

Revisões e meta-análises recentes demonstraram que a ingestão de carne vermelha acima da faixa recomendável estava positivamente associada com o desenvolvimento de múltiplos tipos de câncer (Bulanda, 2023). Estes estudos indicam forte associação entre o consumo dos cortes de carne vermelha e o risco aumentado para câncer de mama, sobretudo em mulheres após a menopausa (Sivasubramanian et al., 2023; Farvid et al., 2021). Segundo

Sivasubramanian e colaboradores (2023), uma das possíveis hipóteses para o risco e incidência aumentados é a presença de resíduos de hormônios exógenos usados na pecuária bovina, que podem afetar a sinalização para tumores receptores de estrogênio positivos. Além disso, o consumo de carne vermelha também foi indicado como um fator crítico para o crescimento de *Helicobacter pylori*, cuja infecção é reconhecidamente um grave fator de risco para câncer gástrico (Kim et al., 2019). O mesmo estudo indicou que, enquanto ambas a carne vermelha e processada associadas a um maior risco de câncer gástrico, o consumo de carne branca, como aves e peixes, esteve negativamente relacionado a um risco aumentado, devendo, por isso, ter sua ingestão priorizada.

5.2.2 Nitritos/Nitratos

Nitratos (NO_3) e Nitritos (NO_2) são elementos essenciais na regulação do ciclo biogeoquímico do nitrogênio, sendo fixado nas raízes de tubérculos por comunidades especializadas de bactérias. O nitrogênio alimentar é excepcionalmente importante para a síntese de proteínas e ácidos nucleicos, sendo encontrado naturalmente em alimentos de origem animal. Os nitritos e nitratos, formas oxidadas do nitrogênio, são, no entanto, adicionadas aos alimentos cárneos como forma de preservá-los antes e durante o cozimento, mantendo suas propriedades organolépticas satisfatórias para consumo (Membrino et al., 2025). Concomitantemente, essa adição atende a recomendações e limitações das principais agências regulatórias acerca da segurança alimentar, dada a possibilidade da formação de compostos N-nitrosos durante o processo de cozimento (FDA, 2023).

Os NOCs, como nitrosaminas e nitrosamidas, são formados na cura de carnes processadas contendo nitritos e nitratos como aditivos alimentares, bem como por nitrosação endógena promovida pelo ferro heme no trato intestinal (Seyyedsalehi et al., 2023). Estas são moléculas relevantes na compreensão dos mecanismos de dano genômico intermediados pelas carnes ultraprocessadas. A metabolização dos NOCs por enzimas do complexo citocromo P450 torna-os ativos, tornado possível, uma vez liberados, a formação espontânea de adutos de DNA, como os intermediários alquilantes O_6 -metilguanina (O_6 -MeG) e O_6 -carboximetilguanina (O_6 -CMG), estruturas alternativas do nucleotídeo guanina que podem originar mutações nos genes *K-RAS*, *H-RAS* e *TP53* - geralmente alterados no câncer colorretal, tumor de alta incidência em indivíduos consumidores frequentes de carnes vermelhas e ultraprocessadas (Turesky, 2018). O mecanismo genotóxico do O_6 -MeG foi elucidado por Ezerskyte et al. (2018), descrevendo que, quando não reparado, a forma

metilada/alquilada da guanina se comporta como adenina e se emparelha indevidamente com a timina durante a replicação, gerando transições mutacionais e comprometendo a expressão funcional de *TP53*, bem como sua função efetiva como regulador de genes relacionados à apoptose e do ciclo celular.

Meta-análises buscaram avaliar o efeito deletério desses compostos uma vez utilizados como aditivos alimentares. Na análise e revisão de Seyyedsalehi e colaboradores (2023), a ingestão de nitritos, nitratos e NOCs formados sob altas temperaturas de cozimento, como o genotóxico N-Nitrosodimetilamina (NDMA), estavam relacionados a um aumento significativo para cânceres gastrointestinais, sobretudo de estômago, esófago e colorretal. Já o estudo de coorte francês NutriNet-Santé, que acompanhou mais de 100 mil indivíduos adultos durante 6,7 anos, indicou que o alto e médio consumo de nitritos e nitratos estava associado a um risco mais elevado para o desenvolvimento de cânceres do trato gastrointestinal. O estudo, porém, ressaltou a necessidade de individualizar a potencialidade de danos causados pelas substâncias advindas de fontes industrializadas e naturais.

Acerca da legislação e regulamentação, a Autoridade Europeia para Segurança de Alimentos (EFSA - *European Food Safety Authority*) (2017) limitou os compostos para 0,07 mg/kg/dia de nitrito e 3,7 mg/kg/dia de nitrato, indicando que os níveis recomendados teriam baixo risco de formação endógena de nitrosaminas. Já a Anvisa, em 2019, impôs o limite máximo de 0,015 g/100 g (150 ppm) para a soma de nitrito e nitrato em um mesmo produto cárneo embutido. Apesar da legislação assegurar existência de dose limite segura para consumo, estudos recentes continuamente indicam riscos dos nitritos, nitratos e compostos N-nitrosos à saúde e salientam a necessidade de reavaliação desses e outros compostos pela IARC (Deveci, 2024).

5.2.3 Talco (*Silicato de Magnésio*)

Comumente chamado talco, o silicato de magnésio hidratado, é extraído de rochas como xistos e pedra-sabão em minas, cuja extração libera micropartículas que entram em contato com trabalhadores ou outras substâncias adjacentes. A substância foi classificada como Grupo 2A, mas excepcionalmente quando a exposição é ocupacional, por mineradores que trituram ativamente as rochas, ou por contaminação cruzada com amianto (IARC, 2010).

Apesar da classificação ter viés estrito, o talco é amplamente usado na indústria como um aditivo alimentar melhorador de textura, como espessante ou antiaglomerante,

funções dadas por suas características moleculares intrínsecas. O silicato de magnésio hidratado possui uma estrutura cristalina sobreposta em camadas, cujas lâminas deslizam, gerando um efeito lubrificante, o que, junto à sua hidrofobicidade e baixa higroscopicidade, repelem as partículas de água e evitam a formação de grumos (Bayes-Garcia et al., 2022). Atualmente, a FDA considera o talco como seguro (GRAS - *Generally Recognized As Safe*) para uso como aditivo alimentar, quando adicionado em concentrações limite apropriadas. Algumas das justificativas foram apresentadas pela reavaliação da EFSA, que concluiu, até então, que a absorção do talco via oral seria extremamente baixa, não identificando eventos de efeitos genotóxicos. Deve-se ressaltar, no entanto, que a conclusão foi dada como provisória, em virtude da escassez de estudos e dados confiáveis que demonstrem a toxicidade do talco por exposição oral a longo prazo.

5.3 Grupo 2B: Possivelmente carcinogênico para humanos

5.3.1 Aspartame

O aspartame é um éster amplamente usado como um edulcorante, isto é, um adoçante sintético, sendo atualmente classificado como grupo 2B (possivelmente carcinogênico para humanos) pela IARC (2024). Análises sistemáticas recentes corroboram com a conclusão da própria IARC sobre o edulcorante, apontando que não há evidências claras e robustas quanto ao potencial carcinogênico do aspartame em humanos (Borghoff et al., 2023). No entanto, outros estudos experimentais, no entanto, ao avaliar a dose-resposta da Ingestão Diária Aceitável (IDA) em modelos murinos, observaram maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, ativação do inflamassoma e geração de EROs em níveis propícios para desencadear estresse oxidativo (Bhoumik et al., 2023; Zhong et al., 2024).

Apesar da classificação do grupo europeu, a FDA declarou, após a publicação da monografia, que não concorda com tal enquadramento. A organização afirma que as evidências coletadas não apresentavam relação causal robusta de carcinogenicidade e que o consumo de aspartame seria seguro para consumo humano na ingestão diária aceitável de até 50mg/kg/dia (FDA, 2025). Da mesma forma, a Anvisa também qualifica seu consumo seguro dentro da IDA em até 40mg/kg/dia desde 2008.

5.3.2 BHA (*Butil-hidroxi-anisol*)

O Butil-hidroxi-anisol é um conservante e antioxidante utilizado em alimentos industriais ricos em gordura, posicionado como grupo 2B pela IARC. É considerado um GRAS pela FDA e EFSA quando consumido dentro da IDA estabelecida de 1mg/kg/dia. Na monografia que descreveu o conservante, as principais evidências de dano em animais indicaram aumento da incidência de tumores do tipo papilomas e carcinoma escamoso na região do estômago anterior (*forestomach*), região anatômica do trato gastrointestinal de roedores ausente nos humanos (IARC, 1986).

Recentemente, tem-se investigado o mecanismo do BHT (Butil-hidroxi-tolueno) como um possível disruptor endócrino, estando associado com distúrbios metabólicos, danos na tireoide, formação de EROs e neurotoxicidade (Zhang et al., 2023). O estudo experimental de Baram et al. (2020) observou que o terc-butil-hidroquinona (TBHQ), principal substância liberada pelo BHA, esteve associada com danos neurotóxicos, indução de apoptose e formação de EROs em embriões do peixe-zebra (*zebra fish*). Além disso, verificou-se também o aumento de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), um biomarcador de dano oxidativo ao DNA, sugerindo que os mecanismos moleculares de dano pudessem ser reprodutíveis em humanos.

5.3.3 Carragena

A carragena é um polissacarídeo extraído de algas vermelhas marinhas utilizada como gelificante e espessante para conferir maior viscosidade em produtos lácteos e cárneos processados. A disposição dos grupos éster sulfato nas moléculas é responsável pela diferenciação primária entre os tipos de carragena, sendo as do tipo *Kappa* e *Lambda* as mais utilizadas. Apesar da origem natural, evidências recentes sugerem que a carragena desencadeia um efeito inflamatório no trato gastrointestinal, especialmente em indivíduos com histórico de condições gástricas adversas, como a Doença Inflamatória do Intestino (DII). O modelo experimental de Komikarska et al. (2024) mostrou que a exposição por carragena, ativa a via inflamatória NF-KB através dos receptores TLR4 e BCL10, levando a um aumento da expressão de interleucinas inflamatórias como IL-6, IL-8 e TNF- α , além de interagir com a microbiota e a desregular da proporção entre bactérias danosas e benéficas, como a bactéria estimuladora da renovação da mucosa gástrica *Akkermansia muciniphilia*, gerando maior degradação da barreira mucosa e consequente inflamação.

Por outro lado, a utilização da molécula degradada da carragena em testes pré-clínicos, tanto do tipo *K* quanto *L*, também demonstrou potencial citotóxico contra células cancerígenas de mama, além da interferência no ciclo celular, decréscimo na viabilidade e queda na capacidade proliferativa (Kimili et al., 2024). Entretanto, os efeitos fisiológicos e possivelmente farmacológicos da utilização da carragena a longo prazo *in vivo*, ainda devem ser melhor avaliados, com o objetivo de definir a segurança da integração do composto no tratamento oncológico (Kimili et al., 2024; Halmos, 2018)

5.3.4 Corante Caramelo IV (4-metilimidazol)

O 4-Metilimidazol (4-MEI), molécula heterocíclica presente em refrigerantes de cola e alimentos açucarados, é o principal subproduto do Corante Caramelo IV, cujo potencial tóxico decorre de sua produção, que superaquece amônia e sulfitos sob altas temperaturas para caramelização, contaminando o alimento, a água e ar, tornando-se uma exposição ocupacional e por ingestão (Akbari, 2023; IARC, 2012). A monografia que classificou o 4-MEI demonstrou que o processo amônio é capaz de formar complexos com enzimas que possuem o grupo heme, como aquelas do citocromo P450, e, possivelmente, induzir a inibição dos processos oxidativos hepáticos (IARC, 2012). Além disso, o 4-MEI pode se bioacumular nos tecidos de animais alimentados cuja ração é adicionada do corante.

Pesquisas experimentais têm sido desenvolvidas para melhor compreender o potencial nocivo do 4-MEI à saúde. O estudo de Mehmet e colaboradores (2016) demonstrou, através de eletroforese em gel, que o DNA das células hepáticas de murinos expostos a uma concentração de 50mg/kg de 4-MEI apresentava de alto índice de fragmentação do ácido nucléico e necrose, além da queda de viabilidade de 13,41% na cultura de linhagens de fibroblastos murinos *3T3-L1*, linhagem de células utilizada para estudar diferenciação de adipócitos e compreender doenças metabólicas como obesidade e diabetes, sobre as quais o 4-MEI pode induzir dano. Nesse contexto, ensaios pré-clínicos mostraram que a ingestão contínua e prolongada de 4-MEI em murinos tratados com uma dose similar àquela limite em humanos (32ug/kg/dia) levou ao desenvolvimento de um quadro de hiperinsulinemia e hipoglicemia em razão da hiperplasia de células pancreáticas (Rekha, 2018). Por fim, um estudo realizado com cultura *in vitro* de linfócitos humanos advindos de sangue periférico observou efeito citotóxico do corante, ocasionado aberrações e quebras cromossômicas em todas as concentrações estipuladas, entre os períodos de 24 e 48h (Celik e Topaktas, 2018). É importante ressaltar que a Anvisa, ainda em 2012, com base na literatura científica disponível

até então, não considerou o 4-MEI potencialmente danoso à saúde humana e estabeleceu a dose limite aceitável como 250mg/kg, mantendo a recomendação até o momento.

5.3.5 Dióxido de Titânio

Assim como o Talco (Silicato de Magnésio) foi enquadrado como grupo 2A pela IARC exclusivamente diante de sua exposição via inalatória, o Dióxido de Titânio foi classificado pela agência como 2B considerando somente a mesma via, com evidências da emergência de tumores pulmonares, estresse oxidativo e inflamação crônica em modelos murinos (IARC, 2010). Na indústria alimentícia, o Dióxido de Titânio é utilizado como corante em doces, biscoitos e outros produtos de panificação. Atualmente, a FDA ainda permite o uso do TiO₂ como aditivo alimentar e o considera seguro quando consumido dentro das recomendações, enquanto a EFSA o baniu da lista de aditivos permitidos na União Europeia em 2021, afirmando que maiores evidências sobre o potencial genotóxico do TiO₂ ainda ser estabelecidas. Até o momento, a Anvisa segue com a autorização para o uso do dióxido de titânio, seguindo a recomendação do *Codex Alimentarius* (2020).

Estudos experimentais avaliando a ação do TiO₂ enquanto aditivo indicaram potencial dano celular. Utilizando linhagens de células epiteliais intestinais do tipo *Caco-2*, a exposição à substância induziu estresse oxidativo, causando oxidação de bases de DNA e efeitos genotóxicos *in vitro* (Proquin et al., 2016). Entretanto, revisões mais recentes, mesmo após a manifestação da EFSA, sugerem que não há evidência causal direta de carcinogenicidade pelo dióxido de titânio no TGI de humanos e modelos animais, decorrente da baixa taxa de absorção (Warheit, 2024).

5.4 Grupo 3: Não classificados quanto a sua carcinogenicidade para humanos

Os compostos incluídos no grupo 3, isto é, não classificados quanto ao potencial dano, são assim enquadrados em razão da insuficiência ou inconsistência de dados disponíveis no período de desenvolvimento da monografia que os avalia. Apesar disso, este cenário não implica, necessariamente, a segurança de seu consumo. Nesse sentido, são necessárias investigações contínuas e refinadas sobre o perfil toxicológico do composto, complementando a lacuna no conhecimento científico que subsidiam decisões regulatórias (IARC, 2019).

A título de exemplo, tem-se que o Dióxido de Silício, analisado na monografia 68 da IARC, é classificado como Grupo 1 quando na forma cristalina ou em pó, e Grupo 3

quando na forma amorfa, já considerando sua utilização como aditivo alimentar e ação antiemectante. Apesar de, durante a catalogação prospectiva dos produtos alimentícios, o dióxido de silício não vir classificado quanto sua estrutura molecular, subentende-se que, devido às normas regulatórias e de segurança, seja do tipo amorfo. Apesar disso, a reavaliação deste e outros compostos agrupados no grupo 3 se torna relevante com o desenvolvimento de estudos e publicação de novos resultados quanto à sua nocividade para a saúde humana. Neste caso do dióxido de silício, pesquisas recentes têm indicado que as nanopartículas podem estar relacionadas à formação de EROs e múltiplas lesões no sistema hepático de modelos murinos, causando desenvolvimento de fibrose, disfunção hepática e inflamação sob exposição oral crônica (Liang et al., 2023; Boudard et al., 2019).

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, a compreensão hodierna quanto a capacidade genotóxica de certos componentes alimentares, adicionados ou em sua integridade, e suas respectivas classificações de risco de acordo com a IARC demonstram necessidade de melhor alinhamento. Este desarranjo entre evidências atuais e concessões de uso em alimentos corrobora um cenário preocupante, dada a tendência do crescimento do consumo de produtos ultraprocessados pela população, intensificando sua exposição. Para tanto, é essencial avaliação constante, criteriosa e cientificamente embasada quanto os possíveis danos dos ingredientes à saúde humana. Para isso, mais estudos são necessários para que se possam elucidar, caso haja, vínculo causalístico entre o consumo de certas substâncias e o desencadeamento de um câncer.

Foi possível observar, neste trabalho, que a classificação dos agentes quanto ao risco de carcinogenicidade representa uma ferramenta essencial para a compreensão e gestão dos perigos relacionados ao consumo de aditivos alimentares e outros compostos presentes nos alimentos. Esta estratificação é de grande relevância para que agências reguladoras determinem limites seguros de consumo pela população, respaldando-se em evidências científicas. É importante ressaltar, ainda, que grupos classificados em níveis mais baixos, frequentemente considerados de menor risco, não sejam negligenciados, devendo a escassez de evidências não deve ser interpretada como ausência de perigo, mas sim como uma oportunidade à investigação.

Diante dos achados, destaca-se a necessidade de que substâncias amplamente utilizadas na indústria alimentícia, como a Carragena, o 4-metilimidazol (Corante Caramelo IV) e o Dióxido de Titânio, tenham seus potenciais efeitos adversos mais profundamente investigados e cientificamente evidenciados. Isso se torna ainda mais relevante ao considerar que tais compostos são frequentemente adicionados a alimentos voltados ao público infantil, estando presentes na dieta desde os primeiros anos de vida. Assim, essas exposições configuram uma preocupação no contexto da dimensão alimentar do exposoma, com possíveis implicações a longo prazo para a saúde humana, reforçando a importância de políticas mais rigorosas de avaliação e controle dessas substâncias.

Esta pesquisa tornou evidente a vasta utilização de aditivos alimentares atribuídos amplamente entre as categorias, que apesar de terem seu uso sustentado por regulações previamente aprovados, apresentam perfil preocupante e perigoso à saúde humana segundo

estudos mais recentes. Portanto, a difusão dessas informações através dos veículos de comunicação científica, como relatórios elaborados pela IARC e plataformas que disponibilizem este conteúdo de forma acessível, propicia que órgãos regulatórios e complexos industriais alimentícios delimitem prioritariamente os limites aceitáveis seguros para a ingestão de certas substâncias. Para mais, com estas medidas, é possível orientar o consumo da população, proteger grupos vulneráveis e promover escolhas alimentares mais saudáveis e equilibradas, incentivando que os próprios consumidores usufruam da praticidade de alimentos industrializados de forma mais crítica e moderada, uma vez expostos os possíveis riscos associados ao seu consumo excessivo.

REFERÊNCIAS

AC CAMARGO CANCER CENTER. *Câncer de pele não melanoma: diagnóstico e tratamento*. São Paulo, 2024. Disponível em: <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/pele-nao-melanoma>. Acesso em: 27 fev. 2025.

AKBARI, Nader et al. 4-Methylimidazole, a carcinogenic component in food, amount, methods used for measurement; a systematic review. **Food Chemistry: X**, v. 18, p. 100739, 2023. > DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100739> <

ALFAROUC, Khalid O. et al. Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question. **Oncoscience**, v. 1, n. 12, p. 777, 2014. > DOI: [10.1186/2157-0558-1-12-777](https://doi.org/10.1186/2157-0558-1-12-777) <

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Informe Técnico n.º 49, de 10 de abril de 2012: Avaliação de risco do 4-metilimidazol em corantes caramelo utilizados em alimentos*. Brasília: Anvisa, 2012. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/informes/copy_of_49de2012. Acesso em: 19 abr. 2025.

BARAN, Alper et al. An approach to evaluating the potential teratogenic and neurotoxic mechanism of BHA based on apoptosis induced by oxidative stress in zebrafish embryo (*Danio rerio*). **Human & experimental toxicology**, v. 40, n. 3, p. 425-438, 2021. > DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327120952140> <

BAYÉS-GARCÍA, Laura et al. Heterogeneous nucleation effects of talc particles on polymorphic crystallization of cocoa butter. **Crystal Growth & Design**, v. 22, n. 1, p. 213-227, 2021. > DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00859> <

BAYLIN, Stephen B.; OHM, Joyce E. Epigenetic gene silencing in cancer—a mechanism for early oncogenic pathway addiction?. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, n. 2, p. 107-116, 2006. > DOI: [10.1038/nrc1799](https://doi.org/10.1038/nrc1799) <

BHOUMIK, Sukanya et al. Investigation of the toxic effects of aspartame as an artificial sweetener in food: effect on redox and inflammatory biomarkers in rat. **Journal of Food Safety and Hygiene**, v. 9, n. 2, p. 99-107, 2023. > DOI: <https://doi.org/10.18502/jfsh.v9i2.13423> <

BORGHOFF, Susan J. et al. Updated systematic assessment of human, animal and mechanistic evidence demonstrates lack of human carcinogenicity with consumption of aspartame. **Food and Chemical Toxicology**, v. 172, p. 113549, 2023. > DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113549> <

BOUDARD, Delphine et al. Chronic oral exposure to synthetic amorphous silica (NM-200) results in renal and liver lesions in mice. **Kidney international reports**, v. 4, n. 10, p. 1463-1471, 2019. > DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.06.007> <

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 272, de 14 de março de 2019. Aprova os limites e condições de aditivos alimentares para uso em carnes e produtos cárneos. Diário Oficial da União, Brasília, 14 mar. 2019. Anexo: seção 8 – Carnes e produtos cárneos. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/normas-ramais/rdc/2019/rdc-272-2019.pdf> . Acesso em: 7 jun. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Instrução Normativa nº 75, de 22 de outubro de 2020*. Estabelece os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em diversas categorias de alimentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 204, p. 82–87, 23 out. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-n-75-de-22-de-outubro-de-2020-283591949> . Acesso em: 21 jun. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC nº 18, de 24 de março de 2008*. Aprova o regulamento técnico que trata do uso de aditivos edulcorantes em alimentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 25 mar. 2008. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-18-de-24-de-marco-de-2008-5288043> . Acesso em: 17 jun. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Câncer de pele*. Brasília, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele> . Acesso em: 27 fev. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Imposto seletivo para bebidas alcoólicas é importante medida para redução de óbitos e adoecimentos. *Portal Gov.br*, 23 dez. 2024. Atualizado em 24 dez. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/dezembro/imposto-seletivo-para-bebidas-alcoolicas-e-importante-medida-para-reducao-de-obitos-e-adoecimentos>. Acesso em: 1 jun. 2025.

BRAY, Freddie et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*, v. 127, n. 16, p. 3029-3030, 2021. > DOI: [10.1002/cncr.33587](https://doi.org/10.1002/cncr.33587) <

BULANDA, Sylwia; JANOSZKA, Beata. Consumption of thermally processed meat containing carcinogenic compounds (polycyclic aromatic hydrocarbons and heterocyclic aromatic amines) versus a risk of some cancers in humans and the possibility of reducing their formation by natural food additives—a literature review. *International journal of environmental research and public health*, v. 19, n. 8, p. 4781, 2022. > DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19084781> <

BULANDA, Sylwia; JANOSZKA, Beata. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in roasted pork meat and the effect of dried fruits on PAH content. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 20, n. 6, p. 4922, 2023. > DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20064922> <

CELIK, Rima; TOPAKTAS, Mehmet. Genotoxic effects of 4-methylimidazole on human peripheral lymphocytes *in vitro*. *Drug and chemical toxicology*, v. 41, n. 1, p. 27-32, 2018. > DOI: <https://doi.org/10.1080/01480545.2017.1281289> <

DENNIS, Kristine K. et al. The importance of the biological impact of exposure to the concept of the exposome. *Environmental health perspectives*, v. 124, n. 10, p. 1504-1510, 2016. > DOI: [10.1289/EHP140](https://doi.org/10.1289/EHP140) <

DEVECI, Gülsüm; TEK, Nilüfer Acar. N-Nitrosamines: a potential hazard in processed meat products. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 104, n. 5, p. 2551-2560, 2024. > DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.13102> <

DIAKITÉ, Mahamane Talphi et al. Relationships between gut microbiota, red meat consumption and colorectal cancer. **Journal of carcinogenesis & mutagenesis**, v. 13, n. 3, p. 1000385, 2022.

EFSA PANEL ON FOOD ADDITIVES AND FLAVOURINGS (FAF) et al. Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. **Efsa Journal**, v. 19, n. 5, p. e06585, 2021.

EFSA PANEL ON FOOD ADDITIVES AND NUTRIENT SOURCES ADDED TO FOOD (ANS) et al. Re-evaluation of calcium silicate (E 552), magnesium silicate (E 553a (i)), magnesium trisilicate (E 553a (ii)) and talc (E 553b) as food additives. **EFSA Journal**, v. 16, n. 8, p. e05375, 2018. > DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5375> <

EZERSKYTE, Monika et al. O 6-methylguanine–induced transcriptional mutagenesis reduces p53 tumor-suppressor function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 18, p. 4731-4736, 2018. > DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1721764115> <

FARVID, Maryam S. et al. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **European journal of epidemiology**, v. 36, p. 937-951, 2021. > DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00741-9> <

FLOUD, Sarah et al. Alcohol consumption and cancer incidence in women: interaction with smoking, body mass index and menopausal hormone therapy. **BMC cancer**, v. 23, n. 1, p. 758, 2023. > DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11184-8> <

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Talc*. In: **Inactive Ingredients Database**. FDA, s.d. Disponível em: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/talc> . Acesso em: 14 jun. 2025.

GARAYCOECHEA, Juan I. et al. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells. **Nature**, v. 553, n. 7687, p. 171-177, 2018. > doi: <https://doi.org/10.1038/nature25154> <

HALMOS, Emma P.; MACK, Alexandra; GIBSON, Peter R. Emulsifiers in the food supply and implications for gastrointestinal disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 49, n. 1, p. 41-50, 2019. < DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15045> >

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A, The Hallmarks of Cancer, **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57–70, 2000. HANAHAN, Douglas; > DOI: [10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9) <

IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Preamble to the IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans*. Lyon: IARC, 2019. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf> . Acesso em: 21 abr. 2025.

IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Red Meat and Processed Meat*. Lyon: World Health Organization, 2018. ISBN 978-92-832-0152-6. Disponível em: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Red-Meat-And-Processed-Meat-2018>. Acesso em: 7 jun. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC). Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/acao-a-informacao/institucional/atuacao-internacional/agencia-internacional-de-pesquisa-em-cancer-iarc>. Acesso em: 3 mar. 2025.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Alcohol drinking*. Lyon: IARC, 1988. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 44). Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Alcohol-Drinking-1988>. Acesso em: 1 jun. 2025.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Aspartame*. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, v. 134, Lyon: IARC, 2023. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2023/07/mono134.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2025.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Carbon black, titanium dioxide, and talc*. Lyon: IARC, 2010. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 93). Disponível em: <https://publications.iarc.fr/119>. Acesso em: 14 jun. 2025.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man: Some Inorganic Substances, Chlorinated Hydrocarbons, Aromatic Amines, N-Nitroso Compounds, and Natural Products*. Lyon: IARC, 1972. v. 1. 184 p. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/19>. Acesso em: 02 fev. 2025.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Red Meat and Processed Meat*. Lyon: IARC, 2018. v. 114. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/549>. Acesso em: 12 mar. 2025.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking-water*. Lyon: IARC, 2013. v. 101. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/125>. Acesso em: 17 abr. 2025

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation*. Lyon: IARC, 1986. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 40). Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono40.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2025.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC Mission. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/iarc-mission/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

KIM, Kyoung-Nam; HONG, Yun-Chul. The exposome and the future of epidemiology: a vision and prospect. **Environmental Health and Toxicology**, v. 32, 2017. < DOI: [10.5620/eh.t.e2017009](https://doi.org/10.5620/eh.t.e2017009) >

KANAVOS, Panos. The rising burden of cancer in the developing world. **Annals of oncology**, v. 17, p. viii15-viii23, 2006. > DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl983> <

KIM, Seong Rae et al. Effect of red, processed, and white meat consumption on the risk of gastric cancer: an overall and dose–response meta-analysis. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 826, 2019. > DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040826> <

KIMILU, Nina et al. Carrageenan in the diet: friend or foe for inflammatory bowel disease?. **Nutrients**, v. 16, n. 11, p. 1780, 2024. > DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16111780> <

KOMISARSKA, Paulina et al. Carrageenan as a Potential Factor of Inflammatory Bowel Diseases. **Nutrients**, v. 16, n. 9, p. 1367, 2024. < DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16091367> >

KOYAMA, Shihoko et al. Alcohol consumption and 10-year mortality in oral and pharyngeal cancer. **Cancer Epidemiology**, v. 89, p. 102540, 2024. > DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2024.102540> <

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. *Patologia – Bases Patológicas das Doenças*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2023.

LIANG, Qingqing et al. Adverse effects and underlying mechanism of amorphous silica nanoparticles in liver. **Chemosphere**, v. 311, p. 136955, 2023. > <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136955> <

LIANG, Simin et al. Prognostic value of DNMT3A mutations in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. **Hematology**, v. 24, n. 1, p. 613-622, 2019. > DOI: <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1657613> <

LINHART, Kirsten; BARTSCH, Helmut; SEITZ, Helmut K. The role of reactive oxygen species (ROS) and cytochrome P-450 2E1 in the generation of carcinogenic etheno-DNA adducts. **Redox biology**, v. 3, p. 56-62, 2014. > DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.08.009> <

LITTLE, Mark P. Cancer models, genomic instability and somatic cellular Darwinian evolution. **Biology direct**, v. 5, p. 1-19, 2010. < DOI: [10.1186/1745-6150-5-19](https://doi.org/10.1186/1745-6150-5-19) >

MAITRE, Léa et al. Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort. **BMJ open**, v. 8, n. 9, p. e021311, 2018. < DOI: [10.1136/bmjopen-2017-021311](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021311) >

MEMBRINO, Valentina et al. Effects of Animal-Based and Plant-Based Nitrates and Nitrites on Human Health: Beyond Nitric Oxide Production. **Biomolecules**, v. 15, n. 2, p. 236, 2025. > DOI: <https://doi.org/10.3390/biom15020236> <

NATIONAL CANCER INSTITUTE (EUA). *Alcohol tied to 750,000 cancer cases worldwide in 2020.* Bethesda: National Cancer Institute, 2021. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2021/alcohol-use-cancer-global-burden> . Acesso em: 7 jun. 2025.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). *What is cancer?* Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Acesso em: 02 fev. 2025.

NORIZADEH TAZEHKAND, MEHMET et al. The effects of 4-MEI on cell proliferation, DNA breaking and DNA fragmentation. **Bratislava Medical Journal-Bratislavske Lekarske Listy**, v. 117, n. 7, p. 371-375, 2016. > DOI: [10.4149/bll_2016_073](https://doi.org/10.4149/bll_2016_073) <

Organização Mundial da Saúde; Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura. *Dietary exposure assessment of chemicals in food.* Geneva: World Health Organization; Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001824> Acesso em: 1 jun. 2025.

PROQUIN, Héloïse et al. Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions. **Mutagenesis**, v. 32, n. 1, p. 139-149, 2017. > DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/gew051> <

REKHA, Balakrishnan et al. Chronic intake of 4-methylimidazole induces hyperinsulinemia and hypoglycaemia via pancreatic beta cell hyperplasia and glucose dyshomeostasis. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 17037, 2018. > DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35071-6> <

RUMGAY, Harriet et al. Alcohol and cancer: epidemiology and biological mechanisms. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3173, 2021. > DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093173> <

SADOVSKY, Ana Daniela Izoton de et al. Índice de Desenvolvimento Humano e prevenção secundária de câncer de mama e colo do útero: um estudo ecológico. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 7, p. 1539-1550, 2015. < DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00073014> >

SANTOS, Marcell de Oliveira; LIMA, Fernanda Cristina da Silva de; MARTINS, Luís Felipe Leite; *et al.* Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 2023. > DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700> <

SEITZ, Helmut K.; STICKEL, Felix. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 8, p. 599-612, 2007. > DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2191> <

SEYYEDSALEHI, Monireh Sadat et al. Association of dietary nitrate, nitrite, and n-nitroso compounds intake and gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis. **Toxics**, v. 11, n. 2, p. 190, 2023. > DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics11020190> <

SIVASUBRAMANIAN, Barath Prashanth et al. Comprehensive review of red meat consumption and the risk of cancer. **Cureus**, v. 15, n. 9, 2023. > DOI: [10.7759/cureus.45324](https://doi.org/10.7759/cureus.45324) <

TOMASETTI, Cristian; LI, Lu; VOGELSTEIN, Bert. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. **Science**, v. 355, n. 6331, p. 1330-1334, 2017. < DOI: [10.1126/science.aaf9011](https://doi.org/10.1126/science.aaf9011) >

TURESKY, Robert J. Mechanistic evidence for red meat and processed meat intake and cancer risk: a follow-up on the international agency for research on cancer evaluation of 2015. **Chimia**, v. 72, n. 10, p. 718, 2018. > DOI: <https://doi.org/10.2533/chimia.2018.718> <

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Aspartame and other sweeteners in food*. Silver Spring, MD: FDA, [2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/aspartame-and-other-sweeteners-food>. Acesso em: 17 jun. 2025.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Code of Federal Regulations: Title 21, Part 172 – Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption*. Silver Spring: FDA, 2023. Disponível em: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-172> . Acesso em: 14 jun. 2025.

VANDER HEIDEN, Matthew G.; CANTLEY, Lewis C.; THOMPSON, Craig B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. **science**, v. 324, n. 5930, p. 1029-1033, 2009. < DOI: [10.1126/science.1160809](https://doi.org/10.1126/science.1160809) >

VLAD, Dr Vanessa Gordon-Dseagu, Dr Ioana. **Differences in cancer incidence and mortality across the globe**. WCRF International. Disponível em: < <https://www.wcrf.org/differences-in-cancer-incidence-and-mortality-across-the-globe/> >. Acesso em: 07 fev. 2025.

VRIJHEID, Martine et al. The human early-life exposome (HELIX): project rationale and design. **Environmental health perspectives**, v. 122, n. 6, p. 535-544, 2014. > DOI: [10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9) <

WARHEIT, David B. Safety of titanium dioxide (E171) as a food additive for humans. **Frontiers in toxicology**, v. 6, p. 1333746, 2024. > DOI: <https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1333746> <

WEINBERG, Robert A., Hallmarks of Cancer: The Next Generation, **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011. > DOI: [10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013) <

WILD, Christopher Paul. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 14, n. 8, p. 1847-1850, 2005. > DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-05-0456](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456) <

WILD, Christopher Paul. The exposome: from concept to utility. **International journal of epidemiology**, v. 41, n. 1, p. 24-32, 2012. > DOI: [10.1093/ije/dyr236](https://doi.org/10.1093/ije/dyr236) <

WILLIAMS, Marc J. et al. Quantification of subclonal selection in cancer from bulk sequencing data. **Nature genetics**, v. 50, n. 6, p. 895-903, 2018. > DOI: [10.1038/s41588-018-0128-6](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0128-6) <

WORLD CANCER RESEARCH FUND INTERNATIONAL; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report.* London: WCRF International, 2018. ISBN 978-1-912259-47-2. Disponível em: <https://dietandcancerreport.org>. Acesso em: 7 jun. 2025.

World Health Organization (WHO). *European Health Alliance on Alcohol launched to reduce the unsustainable toll of alcohol harms in Europe.* Genebra: WHO Europe, 8 mai. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/europe/news/item/08-05-2025-european-health-alliance-on-alcohol-launched-to-reduce-the-unsustainable-toll-of-alcohol-harms-in-europe?>. Acesso em: 1 jun. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Cancer.* Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 . Acesso em: 02 fev 2025

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Cause, G. D., and Sex Age: by Country and by Region, 2000–2019.* Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/data/global-health-estimates> Acesso em: 02 fev. 2025.

WU, Long; ZHANG, Chenghui; LONG, Yingxi; *et al.* Food additives: From functions to analytical methods. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 30, p. 1–21, 2021. > DOI: [10.1080/10408398.2021.1929823](https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1929823) <

ZHANG, Xiao-Jing; DIAO, Mei-ning; ZHANG, Yin-Feng. A review of the occurrence, metabolites and health risks of butylated hydroxyanisole (BHA). **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 103, n. 13, p. 6150-6166, 2023. > DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.12676> <

ZHONG, Mengdan et al. Acceptable daily intake of aspartame aggravates enteritis pathology and systemic inflammation in colitis mouse model. **Journal of Food Science**, v. 89, n. 12, p. 10202-10221, 2024. > DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.17505> <

HANAHAN, Douglas. Hallmarks of cancer: new dimensions. **Cancer discovery**, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022. > DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059> <