

• U • C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BÁRBARA LOPES BRÁS MESQUITA

Carne Vermelha e Carcinogénese

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO

Trabalho realizado sob orientação de:

PROF^a DOUTORA LÊLITA DA CONCEIÇÃO DOS SANTOS

NOVEMBRO/2018

ÍNDICE

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
I. INTRODUÇÃO.....	5
II. METODOLOGIA.....	6
III. RESULTADOS.....	7
A. Cancro Colo-Retal.....	7
1. Mecanismos Carcinogénicos-CCR.....	8
a) Aminas Heterocíclicas.....	9
b) Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos.....	11
c) Heme.....	12
d) Compostos N-Nitroso.....	14
e) Neu5Gc.....	15
B. Cancro Pancreático.....	17
C. Cancro Gástrico.....	18
IV. DISCUSSÃO.....	19
A. Cancro Colo-Retal.....	19
B. Cancro Pancreático.....	22
C. Cancro Gástrico.....	22
V. CONCLUSÃO.....	23
VI. AGRADECIMENTOS.....	25
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

RESUMO

A carne vermelha é um elemento essencial para a saúde humana dado que representa uma fonte importante de proteínas e vitaminas. Por outro lado, não pode ser descurado o potencial cancerígeno relacionado com o seu consumo, o qual está principalmente associado ao cancro colo-retal, mas também a outros tipos de cancro, para os quais existe menos evidência, nomeadamente o cancro do pâncreas e do estômago. Atualmente a relação do consumo de carne vermelha e processada com o risco cancerígeno tem sido alvo de inúmeros estudos, sendo alguns deles contraditórios.

Quanto à fisiopatologia deste processo cancerígeno, vários mecanismos de efeitos mutagénicos do consumo de carne vermelha e processada foram identificados, no entanto não está ainda completamente estabelecido quais os que causam cancro no humano. É também pouco claro o efeito da abstinência do seu consumo, assim como do consumo de alguns nutrientes na proteção contra o cancro.

Foi feita uma revisão sobre o risco aumentado de cancro do aparelho digestivo nas pessoas que consomem carne vermelha e processada, sendo descritos os possíveis mecanismos subjacentes a esta associação. Foram também avaliadas formas de prevenir o potencial efeito cancerígeno da carne.

De uma maneira geral os estudos consultados orientam no sentido da redução do consumo de carne vermelha e processada para a prevenção do cancro o que indica a necessidade de maior esclarecimento da população sobre o tema. No entanto, para obtermos dados seguros é, sem dúvida, importante a realização de mais trabalhos de investigação.

PALAVRAS-CHAVE: Carne vermelha; Neoplasias; Carcinogénese; Carne/Efeitos Adversos.

ABSTRACT

Red meat is an essential element to human health since it represents an important source of proteins and vitamins. On the other hand, the potential cancer risk related to its consumption cannot be dismissed. It is mainly associated with colorectal, but also to other types of cancer, for which there is less evidence, namely pancreatic cancer and stomach cancer. Currently the association between the consumption of red and processed meat and cancer has been the target of numerous studies, some of which contradictory.

Concerning the pathophysiology of this carcinogenic process, several mechanisms of the mutagenic effects related to red meat consumption were identified. However it is not completely established which causes cancer in human beings. It's also not very clear the effect that abstinence of its consumption, as well as the consumption of some nutrients may have in cancer protection.

A review was made about the increased risk of digestive tract cancer in people who consume red and processed meat, describing the possible mechanisms implied. Ways to prevent the carcinogenic effect of meat were also evaluated.

In general, the studies consulted aim to reduce the consumption of red and processed meat for the prevention of cancer, which indicates the need for greater clarification of the population on the subject. However, in order to draw reliable conclusions it is undoubtedly important to carry out more research work.

KEYWORDS: Red meat; neoplasms; carcinogenesis; meat/adverse effects.

I. INTRODUÇÃO

A carne vermelha é uma forma não processada do músculo presente em mamíferos, cuja cor é devida à presença de mioglobina(1); tratando-se principalmente dos animais de maior consumo humano, isto é, a vaca, o carneiro, o porco, a ovelha, a cabra e o cavalo (incluindo os produtos picados e congelados).(2) Por outro lado, a carne processada é uma categoria bastante vasta que inclui todos os derivados de carne vermelha que foram curados, salgados, fermentados, secos ou fumados com o propósito de melhorar o sabor e permitir a conservação.(1,2) A carne de aviário, de peixe e de invertebrados marinhos foi excluída destes conceitos.(2)

Em todo o mundo tem havido um aumento do consumo de carne vermelha, principalmente nos países desenvolvidos, assumindo-se como um componente essencial para a saúde dado que representa uma fonte importante de proteínas e vitaminas da dieta humana. Todavia, a carne vermelha tem vindo a ser associada a um aumento de prevalência de várias doenças, nomeadamente doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2 e cancro.(3)

Recentemente a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) identificou a carne processada como carcinogénica para humanos e a carne vermelha como provavelmente carcinogénica.(1) Estas conclusões são essencialmente baseadas em estudos relacionados com o cancro colo-retal (CCR); a evidência científica está ainda bastante limitada para o cancro de outras localizações, nomeadamente o cancro do pâncreas e do estômago.(4)

Foi estimado que cerca de 70% dos casos de CCR podem ser prevenidos por intervenções dietéticas. Perceber os mecanismos biológicos pelos quais os fatores da dieta afetam a carcinogénese do trato digestivo fornece uma base para traduzir este conhecimento em estratégias preventivas e de tratamento.(5)

O objetivo deste artigo é o de fazer uma atualização detalhada sobre os estudos realizados em relação ao efeito que o consumo de carne vermelha e processada pode ter nos principais tipos de cancro do aparelho digestivo e sobre os mecanismos e moléculas envolvidos na carcinogénese induzida por carne vermelha e processada, de forma a clarificar o estado atual de informação deste importante problema.

II. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa na base Pubmed utilizando os termos “Neoplasms/etiology AND Meat/adverse effects, Carcinogenesis AND Meat/ Adverse effects”, aplicando os filtros “published in the last five years, Humans, English, Portuguese, Spanish” tendo sido encontrados 96 artigos relativos ao tema “carne vermelha e carcinogénese”. Foi também feita uma pesquisa na base EMBASE utilizando os termos “RedMeat AND Neoplasm, RedMeat AND Cancer, RedMeat AND Carcinogenesis”, aplicando os filtros “published in the last five years, English, Portuguese, Spanish” e foram encontrados 117 artigos. Perfazem um total de 213 artigos. Destes, foram eliminados os duplicados, restando 183 artigos. Dada a complexidade da bibliografia foram selecionadas as referências relativamente a câncros do aparelho digestivo, deste modo foram eliminados 58 estudos que relacionavam o consumo de carne vermelha com outros câncros que não o do pâncreas, estômago e colorretal, ou seja, as neoplasias malignas do aparelho digestivo. Ficando um total de 125 artigos.

Além do idioma e ano de publicação foram também estabelecidos como critérios de exclusão, estudos em animais e estudos que abordavam profundamente as possíveis alterações específicas genéticas provocadas pelos mecanismos de carcinogénese. Assim, tendo em conta estes critérios de exclusão, de 125 foram eliminados 83, ficando 42 artigos.

Destes artigos, a grande maioria analisa o efeito do consumo de carne vermelha e processada no CCR, e por esse motivo se encontra mais informação e com mais detalhe acerca deste tipo de cancro digestivo.

III. RESULTADOS

Para facilitar a leitura serão apresentados e analisados, separadamente, os resultados relativos aos três câncros principais do aparelho digestivo: CCR, pancreático e gástrico. Dada a complexidade dos mecanismos e moléculas envolvidos na carcinogénese induzida por carne vermelha e processada relativamente ao CCR, estes mecanismos serão apresentados separadamente em função de cada substância.

A. Cancro Colo-Retal

O CCR é o terceiro cancro mais comum no homem e o segundo na mulher segundo a *World Health Organization* (WHO)(6-9), constituindo aproximadamente 10% de todos os diagnósticos de cancro.(10) Mais de metade dos casos ocorrem em países mais desenvolvidos e industrializados.(6) São diagnosticados aproximadamente 1.13 milhões de novos casos em cada ano e causa aproximadamente cerca de 694000 mortes por ano.(5)Tendo em conta que apesar do tratamento cerca de metade dos doentes morre da doença, o CCR tem se vindo a tornar um grande problema da saúde pública. Uma das razões para uma taxa de mortalidade tão alta é que o CCR é uma doença silenciosa e os seus principais sinais e sintomas, tal como sangramento e dor abdominal, só se manifestam em estádios mais avançados da doença.(5)

O CCR é cada vez mais associado a um “estilo de vida”, sendo que as mutações genéticas herdadas representam uma baixa percentagem das causas, cerca de 5%, sendo os restantes casos atribuídos a causas ambientais(10,11); e destas a dieta representa a maior contribuição.(8) Alguns fatores de risco para esta doença não são modificáveis tal como a história pessoal ou familiar de pólipos coloretais ou CCR e condições hereditárias(5); ao contrário de outros que são adquiridos e modificáveis tal como hábitos dietéticos, determinado estilo de vida, efeito secundário de intervenções médicas e condições médicas comórbidas.(5)

Os fatores nocivos da dieta são o baixo consumo de fruta, de vegetais, de fibras e o alto consumo de carne vermelha, de gordura saturada, de cafeína e de álcool.(5) Vários estudos têm sido realizados no sentido de avaliar papel do consumo de carne.(12)

Um estudo realizado na Austrália, de 2015, demonstrou que um em cada seis casos de CCR eram atribuídos ao consumo de carne vermelha e processada.(13) Resultados semelhantes adquiridos ao longo das últimas décadas confirmaram a associação entre o

consumo de carne processada e vermelha e o aumento de risco de CCR.(1) Em Outubro de 2015, a IARC classificou o consumo de carne processada como um carcinogénico de Grupo 1 (causa cancro) e o consumo de carne vermelha como um carcinogénico do Grupo 2A (provavelmente causa cancro).(1,2,12,14,15) (Fig. 1)

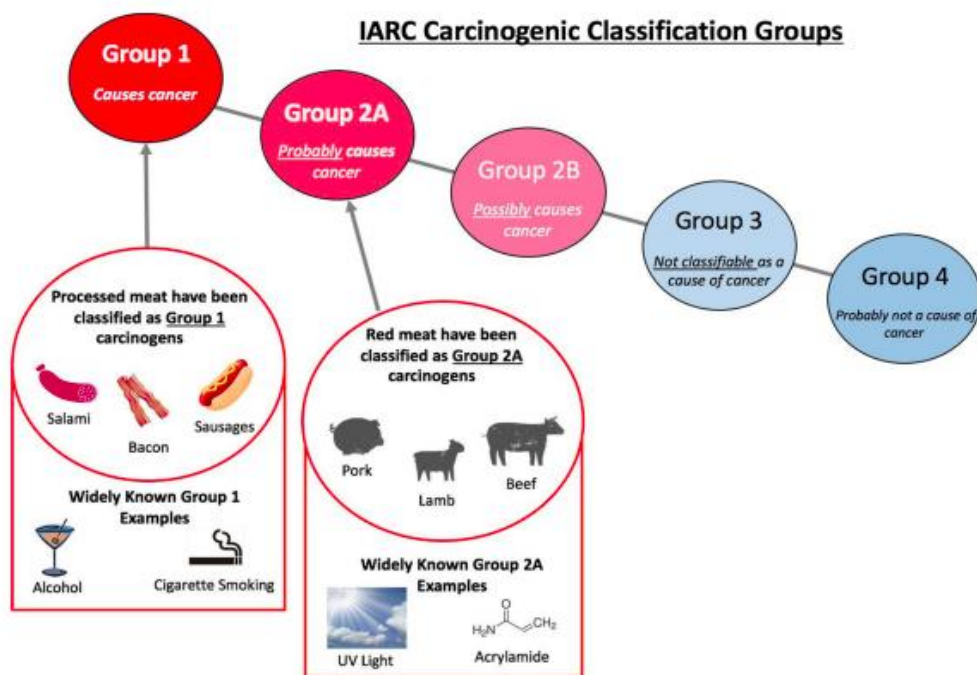


Figura 1. Classificação da IARC da carne vermelha e processada. Adaptado de *Jeyakumar et al.* (10)

Alguns estudos foram realizados no sentido de avaliar se a maneira de cozinhar carne afeta o risco de CCR. Os métodos mais associados à formação de substâncias carcinogénicas são: cozinhar a carne a temperaturas superiores a 100°C, diretamente sobre chama aberta, como é o caso da carne grelhada ou de churrasco, ou sobre uma superfície quente, como quando se fritar na frigideira. Então, o consumo de carne vermelha grelhada bem passada (aquecida a uma temperatura superior a 71,1°C/160°F ou mais alto) está associado a um maior risco de desenvolver CCR. No entanto, as evidências atuais não permitem ainda concluir se o método de cozinhar a carne afeta o risco de cancro.(19)

1. Mecanismos Carcinogénicos-CCR

A carne vermelha e processada são fatores de risco estabelecidos para o CCR mas os mecanismos subjacentes a esta associação não são ainda completamente claros.(23,24) Vários mecanismos têm sido propostos como possível explicação para esta associação(1), e múltiplas moléculas na carne vermelha e processada têm sido identificadas como tendo

potencial cancerígeno para os tecidos colo-retais.(10) Mecanismos sugeridos descrevem o papel de amins heterocíclicas (AHCs) e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) na carcinogénese ao induzir mutações no ADN. Outra hipótese sugere que o heme, através de peroxidação lipídica e por isso da formação de compostos N-nitroso (CNNs), produz aldeídos citotóxicos e genotóxicos, promovendo a carcinogénese. Para além destas, uma hipótese mais recente baseia-se nas acções combinadas do ácido N-Glicolilneuramínico (Neu5Gc) e compostos genotóxicos.(1)

Para além das várias moléculas identificadas, o efeito carcinogénico de carne vermelha e processada pode também ser exacerbado por outros fatores concomitantes dietéticos, designadamente o consumo de gordura e/ou de proteína.(1)

a) Aminas Heterocíclicas

As AHCs são compostos químicos gerados em carne e peixe cozinhados a temperaturas elevadas, nomeadamente, através de uma reacção específica, a reacção de Maillard, entre aminoácidos e açúcares, tornando-se desta forma potencialmente mutagénicas para humanos.(1) Assim, são produzidas pela pirólise da carne ao ser cozinhada a altas temperaturas, sendo formadas a partir de creatina, creatinina, aminoácidos e açúcares, que ao reagirem formam uma grande variedade destes compostos.(6) Depois, as AHCs ao sofrerem N-oxidação por enzimas do citocromo P-450 e O-acetilação por N-acetiltransferases 1 e 2 (NAT1 e NAT2) ficam ativas para formar mutagénicos potentes.(2)

O processo de hidroxilação mediado pelo citocromo P-450 tem vindo a ser identificado como a via principal, levando a que as AHCs formem adutos de ADN.(1) Deste modo, é importante realçar que as AHCs são transformadas em produtos mutagénicos após a sua activação metabólica, que por sua vez regula a sua carcinogénese.(1) A concentração final de AHCs depende de vários fatores, nomeadamente o método que se usa para cozinhar a carne, o tempo e a temperatura a que se cozinha, a concentração de precursores de AHCs e a presença de água e gordura no produto cru.(25)

Foram isoladas mais de 25 AHCs em alimentos cozinhados, sendo as principais identificadas em carne vermelha: Amino-3,8-dimethyl imidazo-[4,5f] quinoxaline (MeIQx) e 2-Amino-1-methyl6 phenylimidazo [4,5b] pyridine (PhIP). Estes, juntamente com amino-3,4-dimethylimidazo[4,5-f] quinoline (MeIQ), foram classificados pela IARC como potencialmente carcinogénicos para humanos, enquanto que a amino-3-methylimidazo[4,5-f] quinolone (IQ) foi classificada como carcinogénica para humanos.(1) As AHCs mais abundantes em carne

cozinhada são o PhIP e o MeIQ, sendo que são também dois AHCs mais absorvidos após o consumo de carne vermelha cozinhada.(25)

Vários estudos epidemiológicos demonstraram uma associação forte entre AHCs e risco cancerígeno(1), nomeadamente, *Le Marchand et al.* que reportou uma forte associação entre MeIQx e cancro retal.(10) Outro estudo caso controlo baseado na população, realizado na Carolina do Norte, envolvendo 1658 participantes, estabeleceu AHCs como sendo etiologicamente relevante no risco de CCR.(10) Segundo um estudo realizado pela *German European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*, envolvendo 25540 participantes seguidos entre 1998 e 2007, o PhIP mas não o MeIQx foi significativamente relacionados com a incidência de CRC.(25) Assim como, a análise de 1062 casos de cancro colo-retal e 1645 controlos da população, que notou uma associação entre mutagénos individuais de AHCs específicas tal como MeIQx e PhIP, e um risco aumentado de cancro do cólon.(10)

Por outro lado, outros estudos incluindo um estudo coorte multiétnico usando 398 casos e 1444 controlos não encontrou evidência clara entre a exposição a AHCs da carne e risco de cancro CCR.(10) Deste modo, apesar de alguns estudos epidemiológicos demonstrarem uma relação estatisticamente significativa entre a exposição de AHCs e neoplasia humana, os resultados no geral são ainda inconsistentes.(2) Tem sido discutido que, dada a natureza complexa de agentes mutagénicos gerados ao cozinhar, efeitos sinérgicos podem ocorrer de outros alimentos da dieta que podem amplificar a atividade carcinogénica de AHCs de formas não reproduzíveis em modelos animais; no entanto atualmente não há evidências claras a apoiar esta suposição.(2,10)

Dois grandes problemas têm sido levantados. O primeiro é que a quantidade de AHCs que têm sido usados em estudos animais são bastante superiores aos existentes na alimentação humana ou que eventualmente podem ser atingidos através da alimentação humana.(7) Por outro lado, há um paradoxo no facto da galinha grelhada ou frita apresentar altos, ou até mais altos, níveis de AHCs do que a carne vermelha e no entanto não estar associada a cancro colo-retal.(2,7,10)

Em última análise, sem evidência científica considerável a suportar a associação entre AHCs e o risco de cancro, os efeitos carcinogénicos de AHCs não podem ser concluídos com certeza.(10)

b) Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos

Tal como as AHCs, os HAPs são também carcinógenos presentes em carne cozinhada a temperaturas altas(10), sendo que também podem ter origem na pirólise da carne.(6) HAPs são substâncias tóxicas produzidas pela combustão incompleta de compostos orgânicos(1), incluindo combustíveis fósseis, tecidos de plantas e carne.(2) Devido à variedade de possíveis origens destes compostos, eles estão largadamente distribuídos no meio ambiente e daí na cadeia alimentar do homem. São formados em níveis particularmente elevados no fumo do tabaco assim como em produtos de carne expostos a superfícies de elevada temperatura, como grelhadores e chamas abertas.(2) A formação de HAPs ocorre também com determinados métodos de preparação de comida, tal como na carne fumada ou carbonizada, frequentemente associados ao processamento e cura da carne.(10) Deste modo, os alimentos podem estar contaminados por HAPs ambientais existentes no ar, solo e água, por processamento industrial de comida como carne ou por HAPs formados na preparação da mesma.(10)

Os HAPs podem iniciar a sua carcinogénese ao ligar-se covalentemente ao ADN, e assim, ativando metabolicamente intermediários que levam à formação de adutos de proteína. Isto ocorre através de um sistema de destoxificação desregulado que se inicia no fígado e aumenta a produção de enzimas por citocromos em resposta à exposição a HAPs, que depois atua num receptor de hidrocarbono para iniciar a destoxificação. Irá então formar-se um diol epóxido que se pode ligar ao ADN formando adutos de ADN que podem induzir mutações e subsequentemente intercalar-se no ADN.(3) Os HAPs não são genotóxicos por si só, mas sim quando ativados através da metabolização, e durante esta são formados metabolitos reativos que se podem ligar covalentemente ao ADN (principalmente através de bases de guanina), levando ao dano de ADN. Por sua vez, se este dano não é reparado ou é incorretamente reparado, podem ser induzidas mutações que podem contribuir para a formação de CCR.(25)

Entre as centenas de HAPs identificados, o benzo(a)pyrene (BaP) é o mais estudado, tendo sido identificado em 1987 como um carcinogénio provável e pode ser usado como marcador de ocorrência e efeito carcinogénico de HAPs na comida. Recentemente, o BaP foi formalmente categorizado como carcinógeno do grupo 1 pela IARC, enquanto outros três HAPs foram classificados como grupo 2A e mais doze do grupo 2B.(10)

Os mecanismos genotóxicos do BaP envolvem a conversão enzimática do BaP para o metabolito altamente reactivo benzo(a)pyrene diol-epoxide (BPDE), sendo que é este que

pode interferir com as bases de ADN, resultando no seu dano e que é responsável pela promoção de cancro.(1,10) Relativamente aos mecanismos carcinogénicos em resposta à exposição a HAPs, *Philips et al* demonstrou que células do cólon são capazes de metabolizar estes compostos.(1) Por sua vez, *Shimada et al* demonstrou um fator de transcrição ativado por ligandos em resposta à exposição a HAPs, que tem um papel crucial na regulação e por isso nas suas enzimas de metabolização (e.g. CYP1A1,CYP1A2,CYP1B1,glutaathione S-transferase, e UDP-glucoronyltransferase).(1) Estas enzimas causam toxicidade ou carcinogénese através do processamento para metabolitos reativos que, finalmente, interagem com macromoléculas das células (e.g. adutos de ADN).(1)

No entanto, tal como acontece com as AHCs, a evidência da sua carcinogénese proveniente da exposição pela dieta permanece inconclusiva.(1,7) Muito provavelmente devido a outros fatores que podem afetar o resultado (e.g. métodos de cozinhar, conteúdo de gorduras).(1) Verifica-se também o paradoxo de que a galinha e o peixe são fontes de HAPs quando grelhadas e fritas e no entanto não estão associadas a CCR. Tem também sido demonstrado que os níveis de HAPs em resposta à sua exposição na carne são relativamente baixos na dieta humana.(7) A não ser que a dieta inclua um grande consumo de carne fumada ou churrascada, são os cereais e vegetais que têm vindo a ser propostos como as fontes maioritárias de contribuição para a exposição a BaP.(2,7)

Deste modo, tal como para as AHC, serão necessários estudos adicionais para verificar a carcinogénese de carne vermelha e processada induzida pela exposição a HAPs.(1)

c) Heme

No que diz respeito ao heme, uma das principais diferenças entre carne vermelha e carne branca é a quantidade desta molécula heme presente na mioglobina do músculo, com elevadas concentrações na carne vermelha, ao contrário do que acontece na carne de aves.(6)

O heme proveniente da dieta é degradado no intestino delgado por heme oxigenase, libertando ferro ferroso livre. O ferro heme pode promover cancro através de algumas vias independentes.(6) Graças a diversos estudos epidemiológicos e pré-clínicos, foram elucidados três mecanismos que relacionam o consumo de heme com o risco de CCR: i)a peroxidação lipídica; ii)a formação de NOCs e iii)a citotoxicidade.(1) (Fig. 2)

Quanto ao primeiro mecanismo referido, o ferro heme participa em reações geradoras de radicais livres, havendo a produção de ROS (*reactive oxygen species*).^(1,6) Por sua vez, os ROS estão envolvidos na peroxidação lipídica, um processo complexo que causa a formação de aldeídos citotóxicos e genotóxicos, tal como malondialdeído (MDA) e 4-hidroxinonenal (4-HNE). Estes aldeídos são capazes de promover a progressão cancerígena, como demonstrado em estudos epidemiológicos e experimentais.⁽¹⁾ Assim, o ferro hémico pode levar à formação de compostos cancerígenos, tal como o MDA, ao promover a peroxidação lipídica.^(5,6,26) Para além deste mecanismo, as ROS podem levar ao dano oxidativo do ADN, ou seja, induzir mutações genéticas.^(1,6)

O segundo mecanismo está relacionado com o papel catalítico do ferro heme da carne vermelha e do nitrosil heme da carne processada na produção endógena de CNNs.^(5,26)

Por último, a citotoxicidade é a qualidade de algo ser tóxico para as células. Pensa-se que o ferro heme aumenta a citotoxicidade do cólon ao lesionar as suas células e inibir a apoptose celular, podendo levar a hiperplasia e, assim, pode evoluir para malignidade.^(5, 10) Tal como demonstrado num estudo realizado por *Sesinkinduz et al.*, o ferro heme da dieta induz a formação de um fator citotóxico resultando na proliferação celular. A absorção de heme no sistema digestivo é mínima, o que é comprovado já que grandes quantidades de heme podem ser encontradas nas fezes após o consumo de carne vermelha. Isto indica que a maioria do heme proveniente da dieta vai para o cólon aumentando a sua exposição e resultando em hiperproliferação epitelial. No entanto, são necessários mais estudos para determinar o mecanismo de citotoxicidade do heme.⁽¹⁰⁾

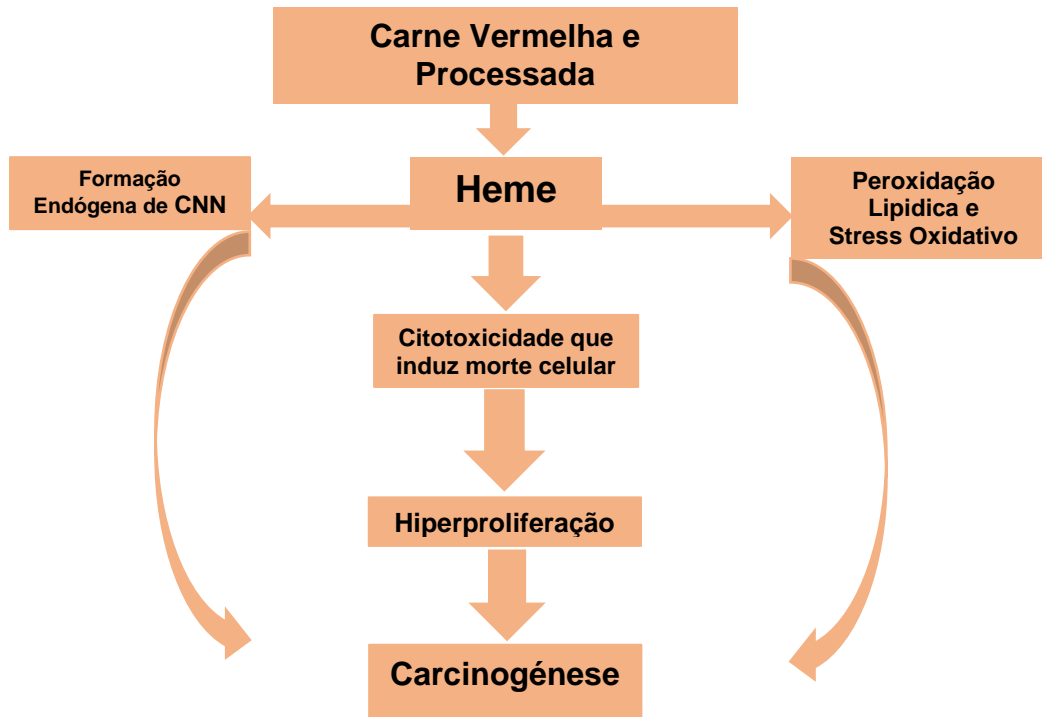


Figura 2. O papel do heme no efeito carcinogênico da carne vermelha e processada. Adaptado de *Jeyakumar et al.*(10)

d) Compostos N-Nitroso

O terceiro grupo de carcinogênicos potentes presente em dietas ricas em carne são os CNNs(2), os quais têm a capacidade de induzir mutações no ADN.(10)

Os humanos podem ser expostos a duas formas diferentes de CNNs: exógenos- derivados de diferentes fontes, tal como produtos de tabaco, da dieta, da ocupação, do ambiente e de drogas; endógenos- gerados de uma reação entre nitrito, um aditivo comum de carne processada, e produtos da degradação de aminoácidos, no estômago, representando cerca de 75% da exposição a CNNs.(1)

Quanto à exposição exógena, a típica dieta na maioria dos países inclui nitratos, nitritos e nitrosaminas. Os nitratos e nitritos existem naturalmente em fruta e vegetais, mas ao mesmo tempo, são frequentemente usados como aditivos de comida em carne processada.(27) O uso de nitritos é frequente na indústria para a preservação de carne contra bactérias patogênicas incluindo *Clostridium botulinum*(3,27), para além de contribuir para a aparência e sabor do produto.(2,27) Produtos como laticínios e cerveja têm CNNs, no entanto a maioria provém do processamento da carne, já que este envolve a adição de todos os

precursores necessários para a formação de CNNs(3), sendo estes formados por uma reação entre nitratos ou nitritos e aminas ou amidas.(2) As temperaturas altas usadas em processos de cura podem oxidar nitrogénio em óxidos de azoto que vão nitrosar aminas e amidas secundárias da carne. Portanto a ocorrência de CNNs exógenos deriva primariamente de carne processada(10), sendo esta mais carcinogénica do que a carne vermelha devido à sua abundância em moléculas nitrosil-heme, provenientes dos nitritos adicionados às carnes processadas que formam CNNs.(10,17)

Assim sendo, a carne processada está associada a uma maior quantidade de CNN e a uma maior incidência de CCR. Uma das explicações é que uma grande porção desta é curada com nitrito de sódio, tendo por isso nitrosil-heme e a capacidade oxidativa mais alta do nitrosil-heme pode contribuir para a diferença sugerida de potência entre carne processada e carne vermelha no desenvolvimento de CCR.(28)

Para além do processamento químico da carne, os CNNs também podem ser formados endogenamente após o consumo de carne vermelha(6), através de vias de nitrosação endógenas, tal como as mediadas pelo ferro heme, constituindo esta forma 45-75% da exposição total a CNN.(3) Está relacionado com a habilidade do heme de catalisar a formação endógena de CNNs carcinogénicos, que são sintetizados na presença de nitritos, os quais resultam da redução de nitratos pela enzima nitroreductase. A atividade desta enzima é regulada por bactérias, sugerindo que o ferro hémico produz este efeito ao modificar a flora intestinal.(5) De facto, um estudo demonstrou um aumento do total de CNNs em amostras fecais de voluntários após um consumo aumentado de carne.(6)

Os dois CNNs mais predominantes incluem nitrosaminas e nitrosamidas e tal como já foi referido, a sua formação ocorre através da reação de aminas e amidas respectivamente com agentes nitrosantes derivados do nitrito.(10) Ambas formam metabolitos que causam danos no ADN, tal como aldeídos, promovendo a carcinogénese colo-retal.(10) Recentemente a IARC classificou algumas nitrosaminas de acordo com o seu efeito carcinogénico: N-nitrosodimetilamina (NMDA) considerado provavelmente carcinógeno para humanos; N-nitrosodibutilamina e N-nitrosopiperidina considerados possivelmente carcinógenos para humanos.(10)

e) Neu5Gc

Neu5Gc é um ácido siálico encontrado com abundância em leite bovino e em mamíferos, tal como carneiro, porco e carne bovina; no entanto não pode ser sintetizado em humanos ou

plantas e a sua presença em peixe e galinha é negligenciável.(10) É metabolicamente incorporado em tecidos humanos a partir da dieta (particularmente de carne vermelha)(6), e depois pode ser incorporado e exprimido metabolicamente nas células humanas, sendo que esta incorporação pode levar à progressão e iniciação tumoral.(1) Enquanto o sistema imune de outros animais reconhece Neu5Gc naturalmente sintetizado, na superfície das suas células epiteliais, o sistema imunitário humano não reconhece o glicano, que é o que nas células contém Neu5Gc, e trata-o como uma partícula estranha, levando a uma resposta imunitária.(10) Assim, os glicanos das células com Neu5Gc actuam como “xeno-autoantígenos” que podem ser alvo de anti-Neu5Gc “xeno-autoanticorpos”.(1,6,29) A interação resultante de antígeno-anticorpo pode gerar ou promover inflamação crónica ou “xenosialitits”, o que pode contribuir para a carcinogénese.(29) (Fig.3)

Concluindo, pensa-se que o Neu5Gc é capaz de promover inflamação crónica através de anticorpos anti-Neu5Gc. No entanto atualmente faltam mais estudos epidemiológicos a confirmar o seu papel.(10)

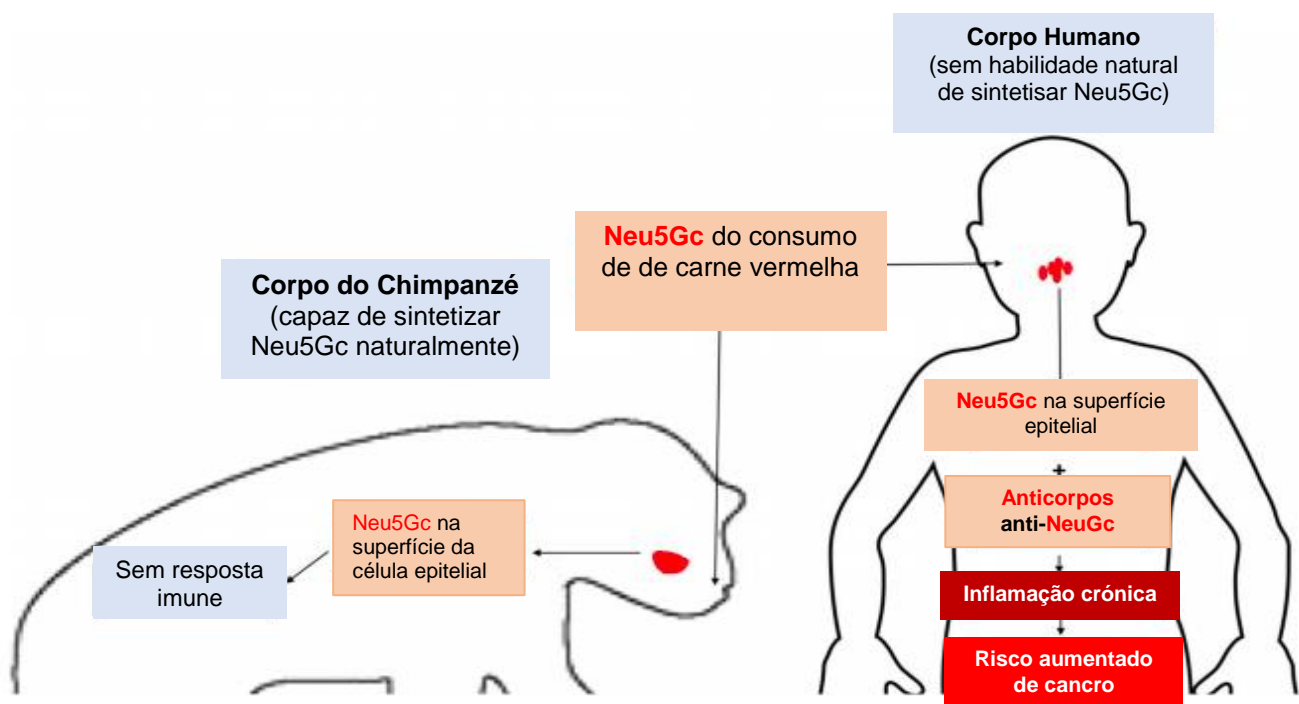


Figura 3. Comparação do efeito do consumo de NeuGc em chimpanzés e humanos. Adaptado de Jeykumar et al.(10)

B. Cancro Pancreático

O cancro do pâncreas é a quarta causa mais frequente de morte por cancro no mundo(30), tendo um prognóstico reservado, com uma percentagem de sobrevivência em cinco anos de menos de 5%.(31) Tabagismo, diabetes *mellitus* tipo 2 e possivelmente uma dieta rica em gorduras e carne vermelha são fatores de risco modificáveis para o cancro pancreático.(32)

O estudo de *Taunk et al.* demonstrou que um grande consumo de carne vermelha e processada, cozinhada a alta temperatura, grelhada ou em churrasco e bem passada ou muito bem passada, está associado a um risco acrescido de cancro pancreático. Mais pesquisa é necessária para confirmar os resultados deste estudo.(33)

A etiopatogenia desta associação não é ainda totalmente conhecida; vários mecanismos podem contribuir.(31) Cerca de 95% dos cancros pancreáticos têm origem nas suas células exócrinas, que produzem enzimas essenciais para a digestão. Gorduras e proteínas provenientes da dieta estimulam a libertação de colecistoquinina (CKK) pelo duodeno, que por sua vez estimula a libertação de enzimas pancreáticas. Em experiências realizadas em animais, uma dieta com grande consumo de gordura, ao levar à sobreprodução de sucos pancreáticos, pode causar pancreatite, sendo esta uma causa estabelecida de adenocarcinoma.(30)

Por outro lado, a carne cozinhada a temperaturas elevadas leva à produção de AHCs e HAPs.(31,34) Estes últimos podem exercer um efeito carcinogénico através de epóxidos que reagem com o ADN induzindo mutações genéticas. Quando administrado a ratos, o HAP dimetilbenzantraceno induz adenocarcinoma ductal pancreático, histologicamente semelhante ao dos humanos. Além do mais, a conservação de carne resulta na formação de nitrosaminas que promovem o crescimento de tumores em modelos de animais de cancro pancreático, induzindo mutações nos genes K-ras, p53 e DPC-4.(34)

Outro mecanismo biológico de carcinogénese ocorre na carne processada através da formação de CNNs, que podem também ser gerados endogenamente no estômago através de nitritos e amidos ingeridos. Chegam ao pâncreas através da corrente sanguínea, onde podem induzir cancro, como demonstrado em modelos animais.(34)

No entanto, é necessária mais investigação para demonstrar os mecanismos fisiopatológicos plausíveis da carne na promoção de carcinogénese pancreática.(34)

C. Cancro Gástrico

O cancro gástrico é o quarto cancro mais comum e a segunda causa principal de morte por motivos cancerígenos(35), havendo aproximadamente 1 milhão de novos casos e 723100 de mortes cada ano.(36) Assim, é urgente identificar fatores de risco que podem ter um impacto marcado em reduzir a mortalidade e morbilidade do cancro gástrico.(35) A dieta tem um papel etiológico bastante significativo.(35,36)

Vários estudos epidemiológicos têm sido realizados no sentido de avaliar a associação entre o consumo de carne vermelha e o risco de cancro gástrico, no entanto com resultados contraditórios.(35,36) Foi demonstrado numa meta-análise realizada por *Song et al.* em 2013, que um aumento de risco de cancro gástrico de 17% corresponde a um aumento de consumo de carne de 100g/dia.(35) O estudo de *Zhao et al.* de 2016, demonstrou uma associação positiva entre cancro gástrico e o consumo de carne em casos-controlo; porém, os estudos coorte refutaram esta hipótese.(36) Serão necessários mais estudos para confirmar estas conclusões.(27)

Várias meta-análises têm sido realizadas no sentido de investigar os possíveis mecanismos subjacentes a esta possível associação.(35)Um dos quais inclui a formação de HAPs, AHCs e CNNs.(31,36) Tal como demonstrado por uma meta análise por *Song et al.*, um consumo substancial de nitritos e NDMA presentes na carne processada, constituem fatores de risco para o cancro gástrico.(27) Além do mais, a carne vermelha é também uma fonte primária de ferro, o qual foi demonstrado ser um fator essencial de crescimento para *H.pylori*, um conhecido patógeno relacionado com o desenvolvimento de cancro gástrico.(35,36)

IV. DISCUSSÃO

A. Cancro Colo-Retal

Vários estudos caso-controlado e estudos coorte foram realizados no sentido de avaliar a relação entre o consumo de carne, principalmente de carne processada, e o risco de CCR, sendo que a maioria destes mostra uma associação positiva.(16) De acordo com um estudo de 2015 por *Akyan et al.* a carne vermelha e processada aumenta o risco de CCR em cerca de 20-30%.(6) No entanto, há vários estudos contraditórios quanto à relação entre o consumo de carne vermelha e CCR.(17) De facto, de acordo com outro de estudo de 2016, por *Boada et al.* apesar da evidência atual ser já substancial no que diz respeito ao consumo de carne processada e o risco de CCR, é ainda bastante limitada no que respeita ao consumo de carne vermelha.(16) Outro estudo, por *Dominic et al.*, demonstra que a associação entre o consumo de carne vermelha e CCR é fraca ou até mesmo não existente, sendo muito difícil separar os efeitos de outros fatores da dieta e estilo de vida que podem influenciar os resultados.(18) Por outro lado, de acordo com o relatório *Colorectal Cancer* 2011, a carne vermelha foi apresentada como fator convincente de CCR e algumas meta-análises concluíram também que o aumento de consumo de carne vermelha, processada ou não, está associada adenomas colo-retais (CRA), o precursor do CCR.(17)

O aumento do risco de CCR está geralmente associado com a quantidade de carne processada consumida.(19) Várias meta-análises já demonstraram que o risco de CCR aumenta em 17% por cada 100g de consumo diário de carne vermelha(14,20), e que aumenta em 18% por 50g de consumo diário de carne processada.(14,19,20)

A associação entre o consumo de carne e os diferentes locais do cólon e reto envolvidos permanece incerta.(21) Vários estudos epidemiológicos têm sido realizados no sentido de associar subtipos específicos de carne vermelha e o risco de CCR. Uma revisão realizada em 2016 de várias meta-análises, ensaios clínicos e revisões sistemáticas demonstrou que o consumo de carne bovina está associado a um risco aumentado de cancro do cólon mas não foi encontrada nenhuma associação com o retal; um maior consumo de cordeiro foi também associado a um maior risco de CCR, no entanto não foi demonstrada nenhuma associação com carne de porco.(22) De acordo com dois estudos coorte realizados em 2015, o consumo de carne processada foi particularmente associado a cancro do cólon distal.(21) Então, muito provavelmente os subtipos de carne vermelha diferem na sua associação com CCR e seus subsítios(20), porém será necessária mais investigação.(21,22)

Decorrente da análise de diversos artigos verifica-se que ainda há questões sem resposta, tal como: como se pode reduzir a exposição aos perigos carcinogénicos do consumo de carne, tendo em conta que os seus mecanismos precisos são ainda incertos?(2)

Pelo que vários autores sugerem que a primeira medida de prevenção seja a abstinência de um consumo excessivo de carne, como fator protetor contra o cancro.(12,28) De acordo com as guidelines internacionais atuais, pela IARC, NCI (*National Cancer Institute*) e ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), é considerado aceitável até um consumo de 500g de carne vermelha por semana, e de cerca de 70 g por dia.(5) Quanto ao consumo de carne processada a *World Cancer Research Fund* (WCRF) recomenda que se evite totalmente.(37)

Uma dieta vegetariana apresenta diferentes vantagens e desvantagens. Esta comparação é bastante complexa, já que a dieta vegetariana pode variar da não vegetariana por outros aspetos que não apenas o consumo de carne. No entanto, foi já demonstrado em alguns estudos que os não vegetarianos têm um risco aumentado de CCR quando comparados com vegetarianos.(19) É importante não esquecer que os produtos de carne são uma fonte importante de micronutrientes, particularmente de ferro que pode ser muito mais rapidamente absorvido destes do que de vegetais e de cereais. Deste modo é importante manter a noção de que a inclusão de produtos processados de carne no mesmo contexto que substâncias carcinogénicas para os humanos como o tabaco não significa que ambos apresentam riscos quantitativos semelhantes na saúde humana.(2) De acordo com alguns autores, os consumidores não vegetarianos devem escolher porções de carne magras e consumi-la em quantidades moderadas.(19)

Alguns nutrientes têm a capacidade de contrariar os efeitos carcinogénicos do ferro hémico da carne vermelha e de reduzir o risco de desenvolver CCR.(5) As fibras aceleram o trânsito intestinal, reduzindo o tempo de contacto entre a mucosa intestinal e qualquer substância carcinogénica ingerida.(5) As vitaminas C e E podem inibir a formação endógena de compostos N-nitroso e assim reduzir o risco de CCR associado a compostos N-nitroso pré-formados, como ao dos que provêm da carne vermelha e processada.(1,5,33) A vitamina D e o selénio reduzem a proliferação celular e promovem a apoptose, contrariando parcialmente o dano citotóxico do epitélio intestinal pelo ferro hémico.(5) O cálcio, por sua vez, pode contrariar o efeito do ferro hémico através de vários mecanismos: limita a proliferação celular e induz a apoptose; reduz o número de lesões pré-neoplásicas, exercendo um efeito protetor sobre a mucosa intestinal; atenua a peroxidação lipídica e o processo de nitroação endógena.(1,5) Assim como vários outros polifenóis como

quercetina, a-tocoferol, ou polifenóis presentes em vinho tinto, que inibem a peroxidação lipídica.(1)

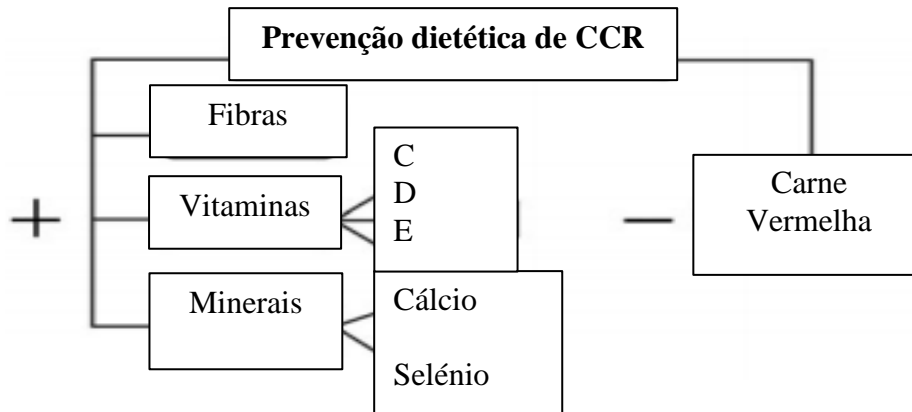


Figura 4. Estratégias dietéticas que podem ser adotadas na prevenção do desenvolvimento de CCR. Adaptado de Sasso *et al.*(5)

Têm também sido feitas propostas no sentido de melhorar a segurança de produtos de carne, tal como, adicionar cálcio e antioxidantes a produtos de carne processada com o objetivo de inibir a atividade catalítica do heme; no entanto, estas medidas necessitam de uma melhor avaliação da sua eficácia, segurança e aceitabilidade por outros.(2,38) Uma forma alternativa de contrariar o risco de CCR relacionado com a dieta pode envolver técnicas de preservação da carne não baseadas em nitrato de sódio.(28) Um estudo por *Vogue et al.* indicou que a inclusão de vegetais verdes numa refeição que contém carne pode decrescer o risco de cancro do cólon já que a clorofila evita os efeitos citotóxicos do heme da dieta.(39) Num estudo de *Bellavia et al.* demonstrou que é plausível que alto consumo de frutas e vegetais pode proteger contra o aumentado risco de cancro associado ao consumo de carne.(40)

Estudos recentes demonstram que se deve favorecer o consumo de carne de aviário e peixe em relação a produtos de carne processada, assim como o uso de temperaturas mais baixas ao cozinhar a carne.(2) De facto foi demonstrado num estudo de *Van Hecke et al.*, que o cozimento excessivo de carne processada torna provável a formação de compostos genotóxicos durante a sua digestão, devendo deste modo ser evitada.(41) A meta-análise de *Pham et al.* demonstrou que um grande consumo de carne de ave está associada a um risco significativamente decrescido de cancro retal, o que está de acordo com os resultados de um estudo coorte Australiano.(42)

B. Cancro Pancreático

Há diversos estudos com resultados contraditórios na sua relação com a dieta(33), nomeadamente, na sua relação com o consumo de carne vermelha e processada.(30)

Em 2012, um painel do *WCRF* e *American Institute for Cancer Research* (AIRC) demonstrou que a evidência existente da contribuição da carne vermelha e processada para o risco de cancro pancreático é bastante sugestiva.(33) No entanto, em 2015 a IARC demonstrou que, apesar de uma associação positiva entre carne vermelha e cancro pancreático ter sido observada, a análise de dados é limitada e inconclusiva.(30) Outra meta-análise de 2016 demonstrou haver uma associação positiva em homens, tanto com carne vermelha como com processada, no entanto, o mesmo não se verificou em mulheres.(30,31)

Finalmente, e de acordo com um estudo coorte de 2018, a associação entre cancro pancreático e o consumo de carne permanece pouco clara e mais estudos e investigações, particularmente de consumo a longo prazo, serão necessários.(30)

C. Cancro Gástrico

Têm sido realizados vários estudos epidemiológicos no sentido de avaliar a associação entre o consumo de carne vermelha e o risco de cancro gástrico, no entanto com resultados contraditórios.(35,36) Foi demonstrado, numa meta-análise realizada por *Song et al.* em 2013, que um aumento de risco de cancro gástrico de 17% corresponde a um aumento de consumo de carne de 100g/dia.(35) O estudo de *Zhao et al.* de 2016, demonstrou uma associação positiva entre cancro gástrico e o consumo de carne em casos-controlo; porém, os estudos coorte refutaram esta hipótese.(36)

Em resumo, embora existam muitos trabalhos estes não são consensuais pelo que será necessária uma investigação mais aprofundada para demonstrar que o consumo de carne vermelha e processada é, de facto, um fator de risco para o cancro gástrico.(27,35,36)

V. CONCLUSÃO

A carne processada e vermelha são já fatores de risco estabelecidos para o CCR. Há vários mecanismos fisiopatológicos e moléculas cancerígenas provenientes da carne que podem estar subjacentes a esta associação, nomeadamente AHCs e HAPs, que são produzidos quando se cozinha a carne vermelha a temperaturas altas e resultam da pirólise da carne; os CNNs podem também estar associados, sendo que podem ter uma origem exógena, principalmente através da dieta, ocorrendo essencialmente pelo consumo de carne processada, ou endógena, relacionada com a formação de CNNs catalisados pelo heme. Estudos mais recentes sugerem também a hipótese do ácido siálico Neu5GC estar também relacionado, sendo que este apenas pode ser obtido pela dieta, e daí incorporado em tecidos humanos desencadeando uma resposta imunológica que pode levar a uma inflamação crónica e cancro. No entanto, embora existam muitos trabalhos, estes não são consensuais-

Em relação à associação entre carne vermelha e cancro pancreático e gástrico não existem estudos cujas conclusões sejam definitivas e suficientemente robustas. Os mecanismos em causa são ainda pouco claros, pensando-se que podem estar também associados a processos relacionados com AHCs, HAPs, e CNNs. Para além de que a carne vermelha é uma fonte importante de ferro, sendo este essencial para o crescimento de *H.pylori*, um fator de risco bastante relevante no desenvolvimento do cancro gástrico.

De qualquer modo e, embora seja consensual que a primeira medida preventiva para o desenvolvimento de cancro deverá ser a redução do consumo de carne vermelha e a evicção do consumo de carne processada, ainda serão necessários mais estudos epidemiológicos e trabalhos de investigação bem controlados para se produzirem conclusões e recomendações seguras. Por outro lado é importante, não descurar que a carne vermelha é rica em nutrientes, tais como, vitamina B6, B12, ferro, selénio, zinco e de proteínas, sendo que se o seu consumo for demasiado baixo pode ter consequências negativas para a saúde.

Há também vários nutrientes protetores que podem atenuar o risco de cancro associado ao consumo de carne vermelha, cuja ingestão deveria ser aumentada e incentivada nomeadamente: fibras, vitaminas C, D e E, cálcio, selénio.

Devem ser organizadas campanhas de sensibilização e esclarecimento das populações sobre os riscos carcinogéneos da ingestão em excesso de carnes vermelhas e processadas e quais as medidas alimentares preventivas.

VI. AGRADECIMENTOS

Agradeço a disponibilidade e orientação da Professora Doutora Lèlita Santos ao longo de todo este percurso.

À minha família e amigos por tudo o suporte e carinho inesgotável.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. *Infect Agent Cancer*. 2018;13:3.
2. Johnson IT. The cancer risk related to meat and meat products. *Br Med Bull*. 2017;121(1):73-81.
3. Chiang VS, Quek SY. The relationship of red meat with cancer: Effects of thermal processing and related physiological mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(6):1153-73.
4. Diallo A, Deschasaux M, Latino-Martel P, Hercberg S, Galan P, Fassier P, et al. Red and processed meat intake and cancer risk: Results from the prospective NutriNet-Sante cohort study. *Int J Cancer*. 2018;142(2):230-7.
5. Sasso A, Latella G. Dietary components that counteract the increased risk of colorectal cancer related to red meat consumption. *Int J Food Sci Nutr*. 2017:1-13.
6. Aykan NF. Red meat and colorectal cancer. *Oncology Reviews*. 2015;9(1):38-44.
7. Trudo SP, Gallaher DD. Meat and Colorectal Cancer: Associations and Issues. *Current Nutrition Reports*. 2015;4(1):33-9.
8. Hemeryck LY, Rombouts C, Hecke TV, Van Meulebroek L, Bussche JV, De Smet S, et al. In vitro DNA adduct profiling to mechanistically link red meat consumption to colon cancer promotion. *Toxicology Research*. 2016;5(5):1346-58.
9. Xu R, Wang QQ, Li L. A genome-wide systems analysis reveals strong link between colorectal cancer and trimethylamine N-oxide (TMAO), a gut microbial metabolite of dietary meat and fat. *BMC Genomics*. 2015;16(7).
10. Jeyakumar A, Dissabandara L, Gopalan V. A critical overview on the biological and molecular features of red and processed meat in colorectal carcinogenesis. *J Gastroenterol*. 2017;52(4):407-18.
11. Ananthakrishnan AN, Du M, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, Casey G, et al. Red meat intake, NAT2, and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of 11 studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(1):198-205.
12. Wada K, Oba S, Tsuji M, Tamura T, Konishi K, Goto Y, et al. Meat consumption and colorectal cancer risk in Japan: The Takayama study. *Cancer Sci*. 2017;108(5):1065-70.

13. Nagle CM, Wilson LF, Hughes MC, Ibiebele TI, Miura K, Bain CJ, et al. Cancers in Australia in 2010 attributable to the consumption of red and processed meat. *Aust N Z J Public Health*. 2015;39(5):429-33.
14. Nimptsch K, Wu K. Is Timing Important? The Role of Diet and Lifestyle During Early Life on Colorectal Neoplasia. *Current Colorectal Cancer Reports*. 2018:1-11.
15. Grundy A, Poirier AE, Khandwala F, McFadden A, Friedenreich CM, Brenner DR. Cancer incidence attributable to red and processed meat consumption in Alberta in 2012. *CMAJ Open*. 2016;4(4):E768-e75.
16. Boada LD, Henriquez-Hernandez LA, Luzardo OP. The impact of red and processed meat consumption on cancer and other health outcomes: Epidemiological evidences. *Food Chem Toxicol*. 2016;92:236-44.
17. Tuan J, Chen YX. Dietary and Lifestyle Factors Associated with Colorectal Cancer Risk and Interactions with Microbiota: Fiber, Red or Processed Meat and Alcoholic Drinks. *Gastrointest Tumors*. 2016;3(1):17-24.
18. Alexander DD, Weed DL, Miller PE, Mohamed MA. Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science. *Journal of the American College of Nutrition*. 2015;34(6):521-43.
19. Kassier SM. Colon cancer and the consumption of red and processed meat: An association that is medium, rare or well done? *South African Journal of Clinical Nutrition*. 2016;29(4):145-9.
20. Vulcan A, Manjer J, Ericson U, Ohlsson B. Intake of different types of red meat, poultry, and fish and incident colorectal cancer in women and men: results from the Malmo Diet and Cancer Study. *Food Nutr Res*. 2017;61(1):1341810.
21. 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*. 2015;10(8).
22. Carr PR, Walter V, Brenner H, Hoffmeister M. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(2):293-302.
23. Joshi AD, Kim A, Lewinger JP, Ulrich CM, Potter JD, Cotterchio M, et al. Meat intake, cooking methods, dietary carcinogens, and colorectal cancer risk: Findings from the Colorectal Cancer Family Registry. *Cancer Medicine*. 2015;4(6):936-52.

24. Carr PR, Jansen L, Bienert S, Roth W, Herpel E, Kloor M, et al. Associations of red and processed meat intake with major molecular pathological features of colorectal cancer. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(5):409-18.
25. 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.* 2016;56(16):2747-66.
26. Nimptsch K, Bernstein AM, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Wu K. Dietary intakes of red meat, poultry, and fish during high school and risk of colorectal adenomas in women. *Am J Epidemiol.* 2013;178(2):172-83.
27. Song P, Wu L, Guan W. Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(12):9872-95.
28. Hammerling U, Bergman Laurila J, Grafstrom R, Ilback NG. Consumption of Red/Processed Meat and Colorectal Carcinoma: Possible Mechanisms Underlying the Significant Association. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(4):614-34.
29. Samraj AN, Pearce OMT, Läubli H, Crittenden AN, Bergfeld AK, Band K, et al. A red meat-derived glycan promotes inflammation and cancer progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2015;112(2):542-7.
30. McCullough ML, Jacobs EJ, Shah R, Campbell PT, Wang Y, Hartman TJ, et al. Meat consumption and pancreatic cancer risk among men and women in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Cancer Causes Control.* 2018;29(1):125-33.
31. Zhao Z, Yin Z, Pu Z, Zhao Q. Association Between Consumption of Red and Processed Meat and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(4):486-93.e10.
32. Jiao L, Stolzenberg-Solomon R, Zimmerman TP, Duan Z, Chen L, Kahle L, et al. Dietary consumption of advanced glycation end products and pancreatic cancer in the prospective NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(1):126-34.
33. Taunk P, Hecht E, Stolzenberg-Solomon R. Are meat and heme iron intake associated with pancreatic cancer? Results from the NIH-AARP diet and health cohort. *International Journal of Cancer.* 2016;138(9):2172-89.
34. Beaney AJ, Banim PJR, Luben R, Lentjes MAH, Khaw KT, Hart AR. Higher Meat Intake Is Positively Associated With Higher Risk of Developing Pancreatic Cancer in an Age-Dependent Manner and Are Modified by Plasma Antioxidants: A Prospective Cohort Study (EPIC-Norfolk) Using Data From Food Diaries. *Pancreas.* 2017;46(5):672-8.

35. Song P, Lu M, Yin Q, Wu L, Zhang D, Fu B, et al. Red meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(6):979-92.
36. Zhao Z, Yin Z, Zhao Q. Red and processed meat consumption and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(18):30563-75.
37. Bastide NM, Chenni F, Audebert M, Santarelli RL, Taché S, Naud N, et al. A central role for heme iron in colon carcinogenesis associated with red meat intake. *Cancer Research*. 2015;75(5):870-9.
38. Exam 1: Association Between Consumption of Red and Processed Meat and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(4):e86-e7.
39. Tayyem RF, Bawadi HA, Shehadah I, AbuMweis SS, Agraib LM, Al-Jaberi T, et al. Meats, milk and fat consumption in colorectal cancer. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(6):746-56.
40. Bellavia A, Stilling F, Wolk A. High red meat intake and all-cause cardiovascular and cancer mortality: Is the risk modified by fruit and vegetable intake? *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;104(4):1137-43.
41. Van Hecke T, Vossen E, Hemeryck LY, Vanden Bussche J, Vanhaecke L, De Smet S. Increased oxidative and nitrosative reactions during digestion could contribute to the association between well-done red meat consumption and colorectal cancer. *Food Chemistry*. 2015;187:29-36.
42. Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, et al. Meat consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(7):641-50.