



Universidade de São Paulo

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto

TOXICOLOGIA

**TOXICOLOGIA dos
ALIMENTOS**

Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz

TOXICOLOGIA DE ALIMENTOS

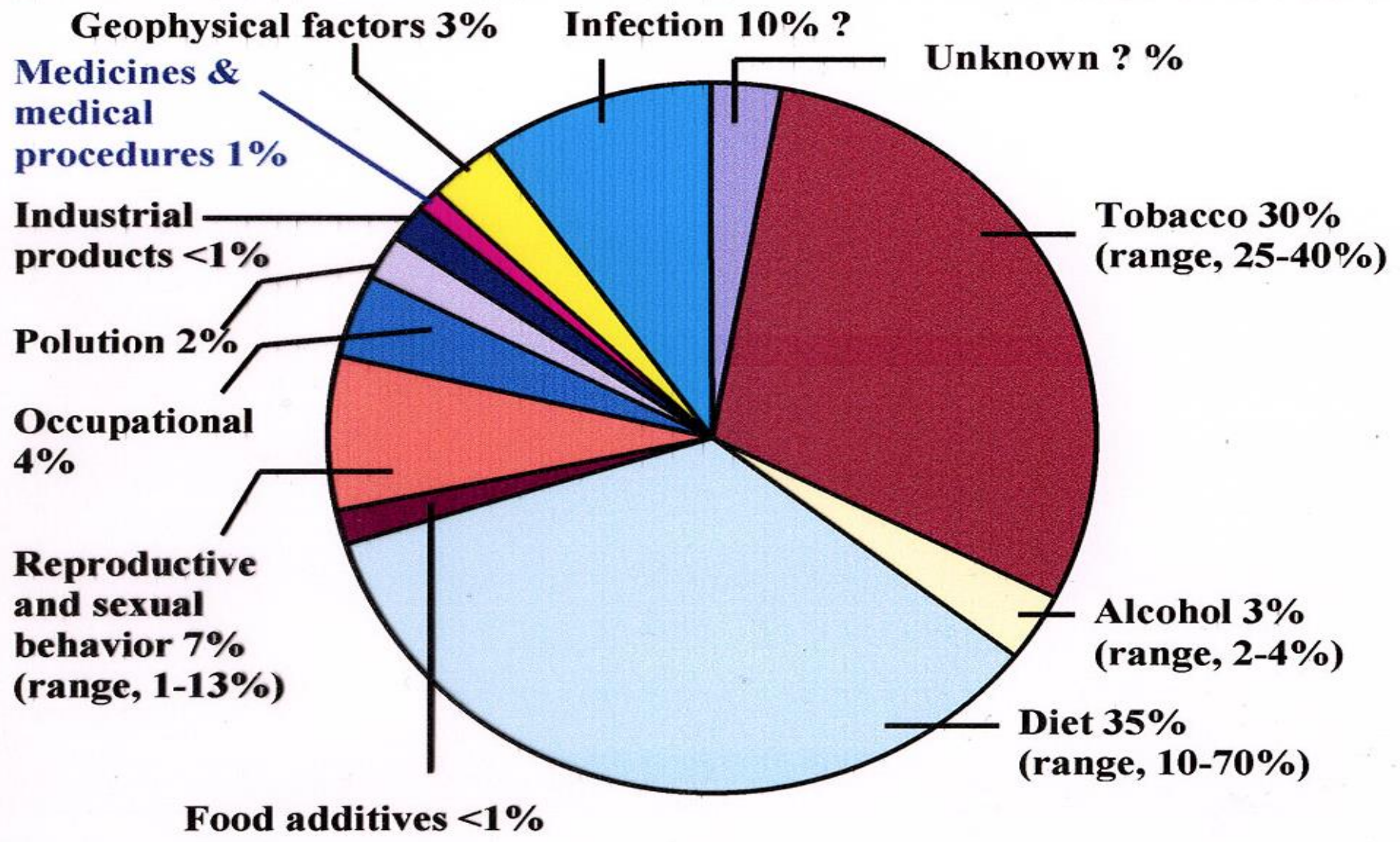
ALIMENTOS



CARCINOGENICO

Prevenção da Intoxicação

Dieta X Câncer





**Exposição
Toda a Vida !!**







EXPOSIÇÃO AOS CARCINÓGENOS QUÍMICOS

ALTAS FREQUÊNCIAS
BAIXAS DOSES

Maior dificuldade de Reparo do organismo

Genética ? Hereditariedade ? Vacinas? Exposição ambiente de trabalho? Sistema imunológico ? Tabagismo? Alcoolismo? Sistema Hormonal ? Vida Social ? Equilíbrio Emocional ? Estresse?

Medidas de Segurança - LMT

Processo Carcinogênico

Conversão Neoplásica

Pró-carcinogênico



Ativação Metabólica

Carcinogênico



Mutação do DNA

Desenvolvimento Neoplásico

Célula Neoplásica

Crescimento Promoção

Neoplasma

Progressão

CÂNCER



Contaminantes de Alimentos

Fungos

Micotoxinas

*Aditivos
Intencionais*

Corantes / Conservantes

ACIMA do IDA

Compostos N-
nitrosos

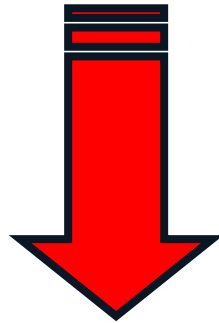
Nitrosaminas e
Nitrosamidas

Metais

*Arsênio, Chumbo
Mercúrio, Cádmio*



Micotoxinas



Aspergillus, Fusarium, Penicilium



Umidade, Temperatura e pH

MICOTOXICOSE



"Aves morriam em grande escala , por um curto período de tempo em uma Granja na Inglaterra, após a ingestão da Ração"



AFLATOXINA B₁

Exposição a $AFLB_1$




Saúde Sem Glúten



AFLATOXINAS

Toxicocinética

Absorção	Via Oral
Distribuição	Vd AFB ₁ = 14% peso corpóreo <i>Transferência Placentária AFB₁</i>
Biotransformação hepática  <i>Hepatotoxicidade</i> <i>Hepatocarcinoma</i>	<i>AFB₁</i> $\xrightarrow{\text{CYP3A}}$ AFB ₁ -2-3- epóxido ↓ <i>AFM₁</i> (1-4%) ▶ leite

AFLATOXINAS

Toxicocinética

Excreção	AFB ₁ urina 80% (1 semana) AFM ₁ urina (até 48h ingestão AFB ₁) AFM₁ Leite
t^{1/2} AFB₁ = 36,5 min	
CL AFB₁ = 1,25 l/kg/h	

AFLATOXINA B₁

Metabólito REATIVO

AFB1  AFB1 – 2,3 Epóxido

AFB1 – 2,3 diidroxiepóxido



DNA, RNA e PROTEÍNAS

AFLATOXINA B₁

Sistema Enzimático
Microssomal do Fígado
(SEMF)

Sistema Redutase
Citoplasmático
(SRC)

AFLATOXICOL

Epoxidação

Hidratação

Hidroxilação

O-Dimetilação

2,3 Epóxido
de Aflatoxina

AFB_{2a}

AFM₁

AFQ₁

AFP₁

Ligação
covalente c/
Ac. nucléicos
(DNA)

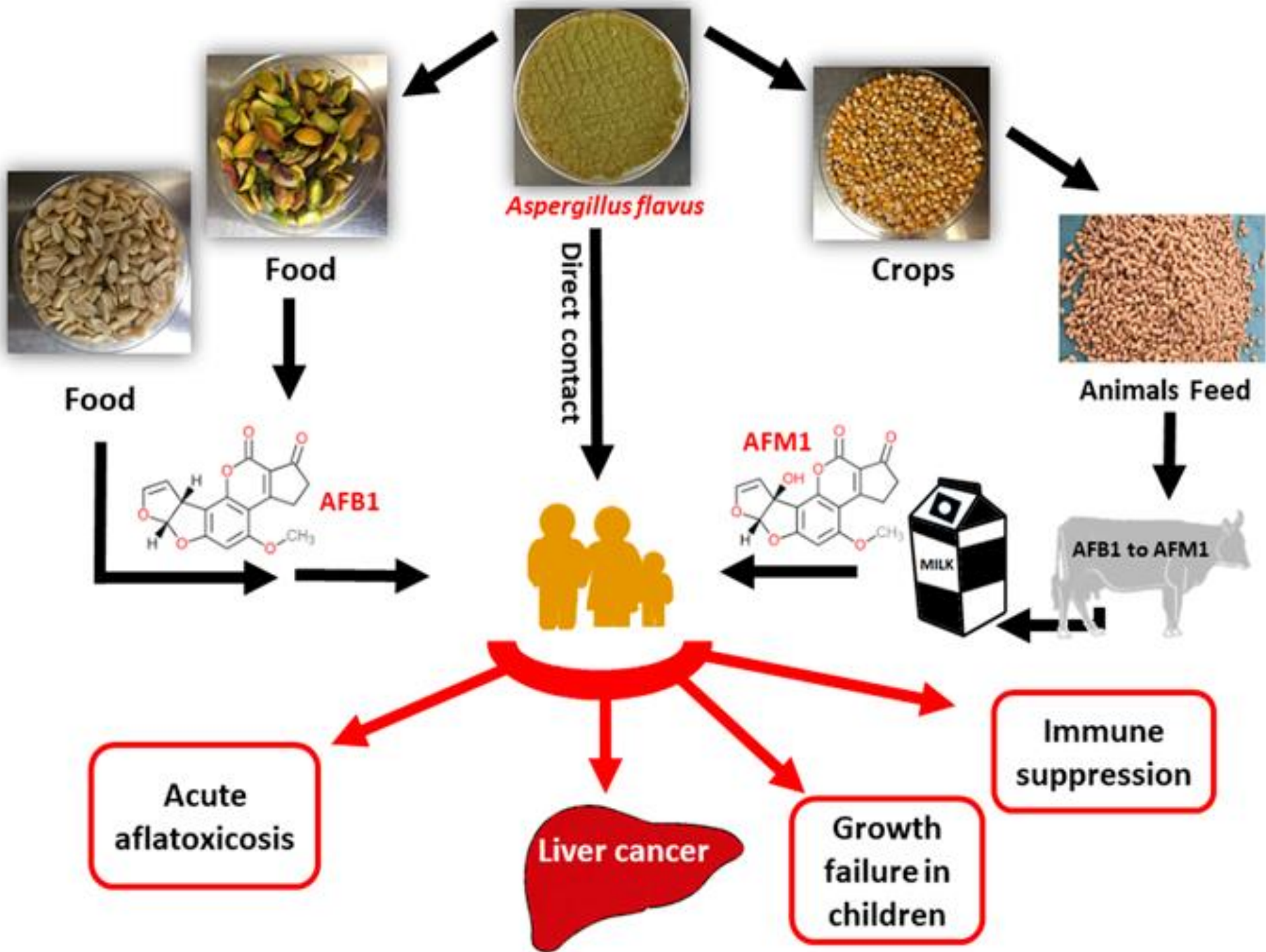
Inibição
de Enzimas

Ovos

Excreção
na Bile e
urina

**MUTAGÊNESE
TERATOGENESE
CARCINOGENESE**

DIMINUIÇÃO DA SÍNTESE PROTÉICA
Imunossupressão, inibição dos fatores
II e VII da coagulação sanguínea



AFLATOXINA-B1



**Toxicidade: Lesões Hepáticas de natureza
Cancerígena**

AFLATOXINAS

Efeitos Tóxicos

Carcinoma hepatocelular - África e Ásia
Grupo I (IARC)

Possivelmente Teratogênica

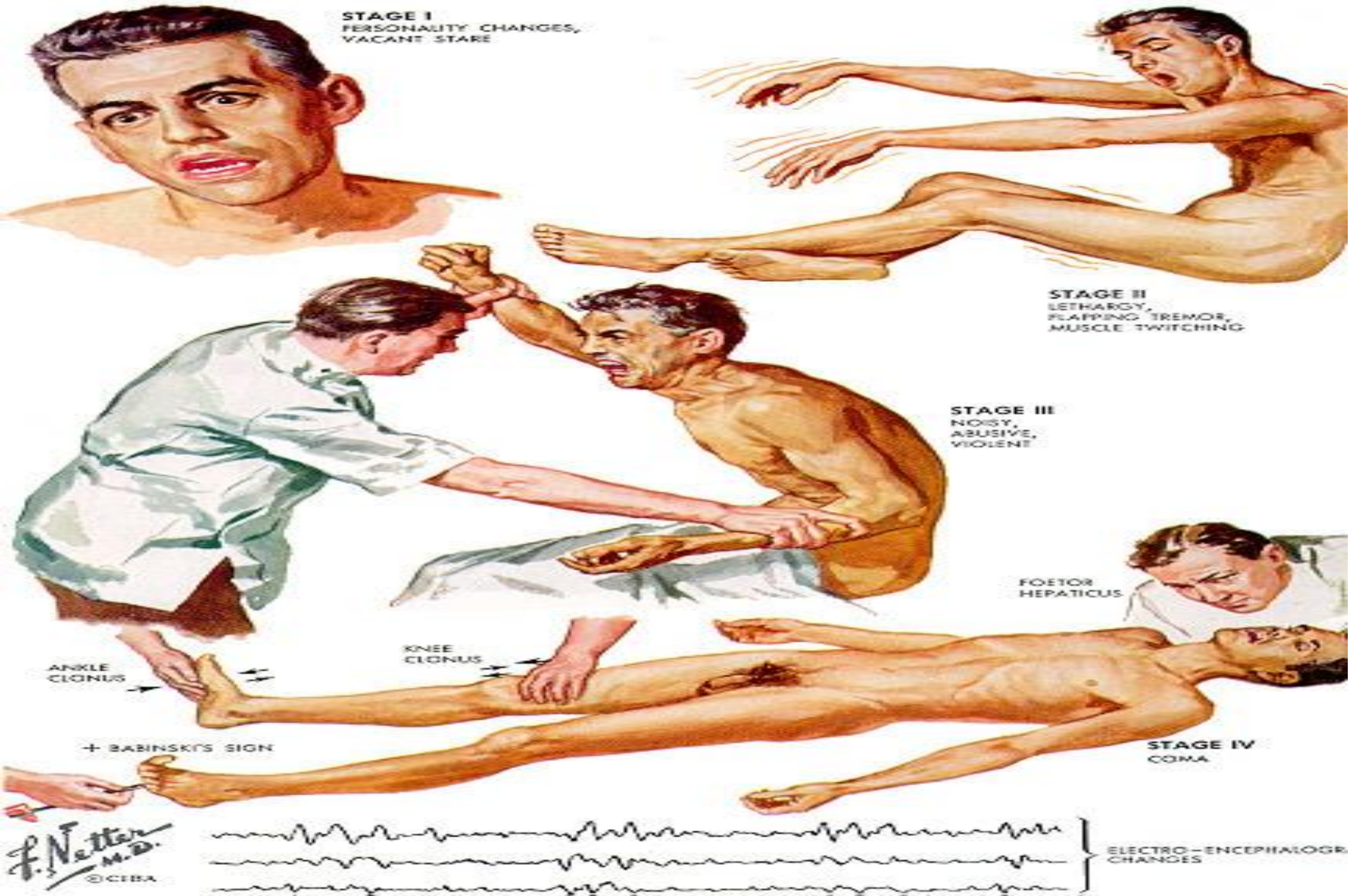
Síndrome de Reye's → Vômitos, Febre, Diarréia, Dor Abdominal, Convulsões, Coma

13 Mortes Malásia, 1988

Insuficiência Hepática Aguda

Encefalopatia por dano hepático

Síndrome de Reye's



AFLATOXINA B₁/G₁

Causa x Efeito

Carcinoma Hepatocelular

1960 - 1970 - Uganda

↑ Significativo de Câncer de Fígado

1967 - Portadores de Carcinoma

↑ Mutação no Codon do gen p53

1966 - Nova Zelândia

Crianças com Síndrome de Reye's

Encefalopatia por dano Hepático por Afl B₁ G₁

AFLATOXINA B₁ x Relação

Causa ► Efeito

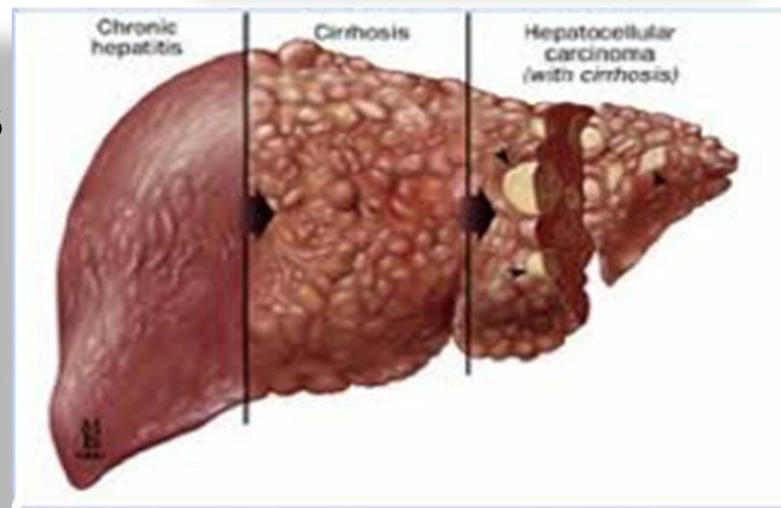
1971 - Tailândia / Farinha de Mandioca 1700 µg/kg

Destruição Celular do Fígado



1981 - Quênia / Hepatite

20 Pacientes → 12 Mortes





PATULINA

Penicillium expansum



Maçã / Pêra / Suco de Uva / Cereais
Vinho

➤ **Carcinogênica**

IARC Classe 3



OCRATOXINA A

- *Aspergillus alutaceus* (37°C)
- *Penicillium viridicatum* (5°C)



Trigo / sorgo / Cevada / Milho / Café / Aveia / Feijão
Óleo de Oliva / Centeio / Farinha de Mandioca

- **Nefrotóxica** * Nefropatia dos Balcãs
 - **ENDEMIAS**
 - Eslovênia, Bósnia e Croácia
- **Hepatotóxica**

OCRATOXINA A



TRICOTECENOS - *Fusarium*

➤ **148 Micotoxinas**

**Milho / Cevada / Trigo / Aveia / Centeio / Sorgo /
Amendoim / Feno**

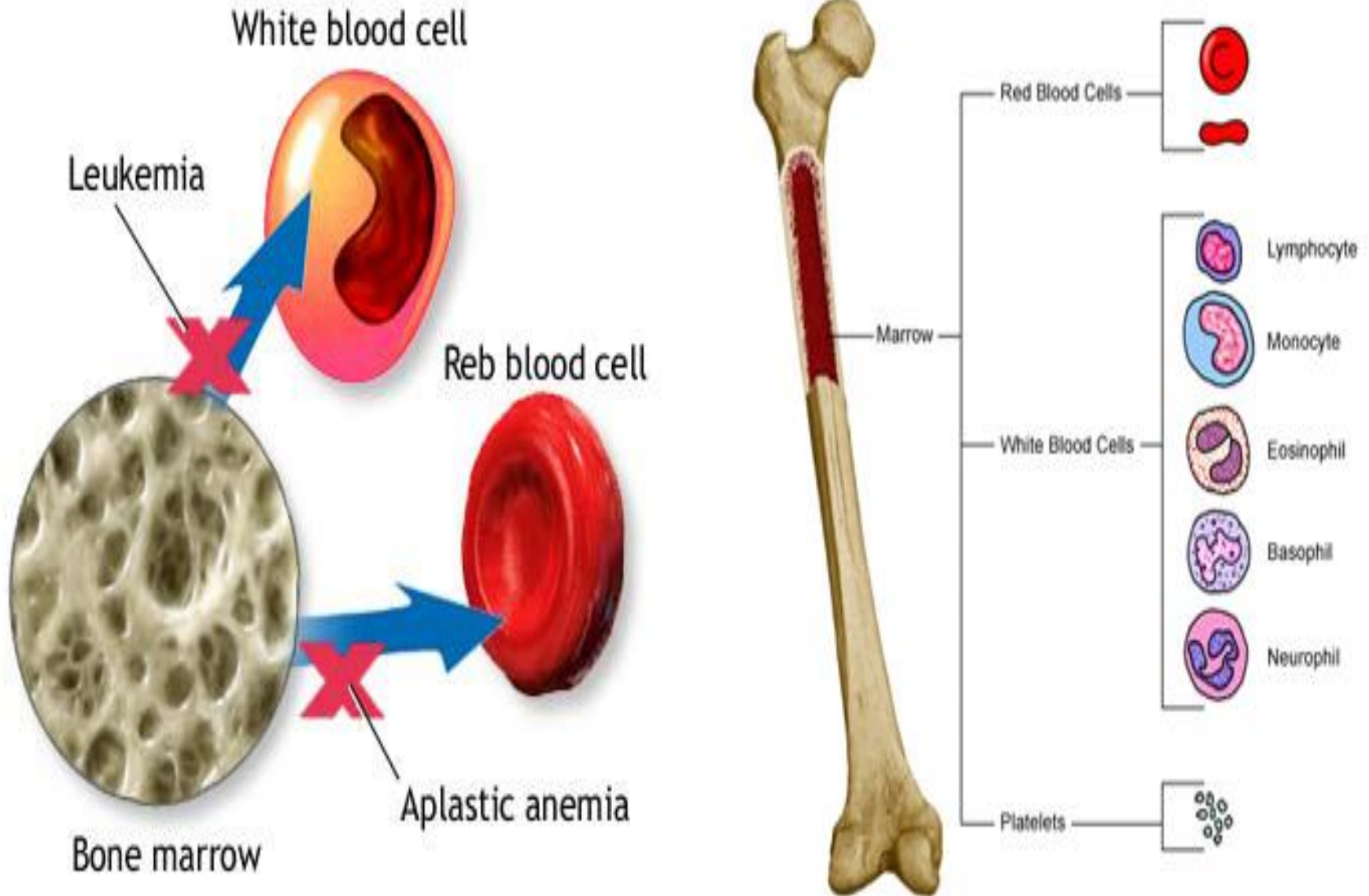
Rações / Produtos Tipo “flakes”

➤ **Rússia / 2ª Guerra**

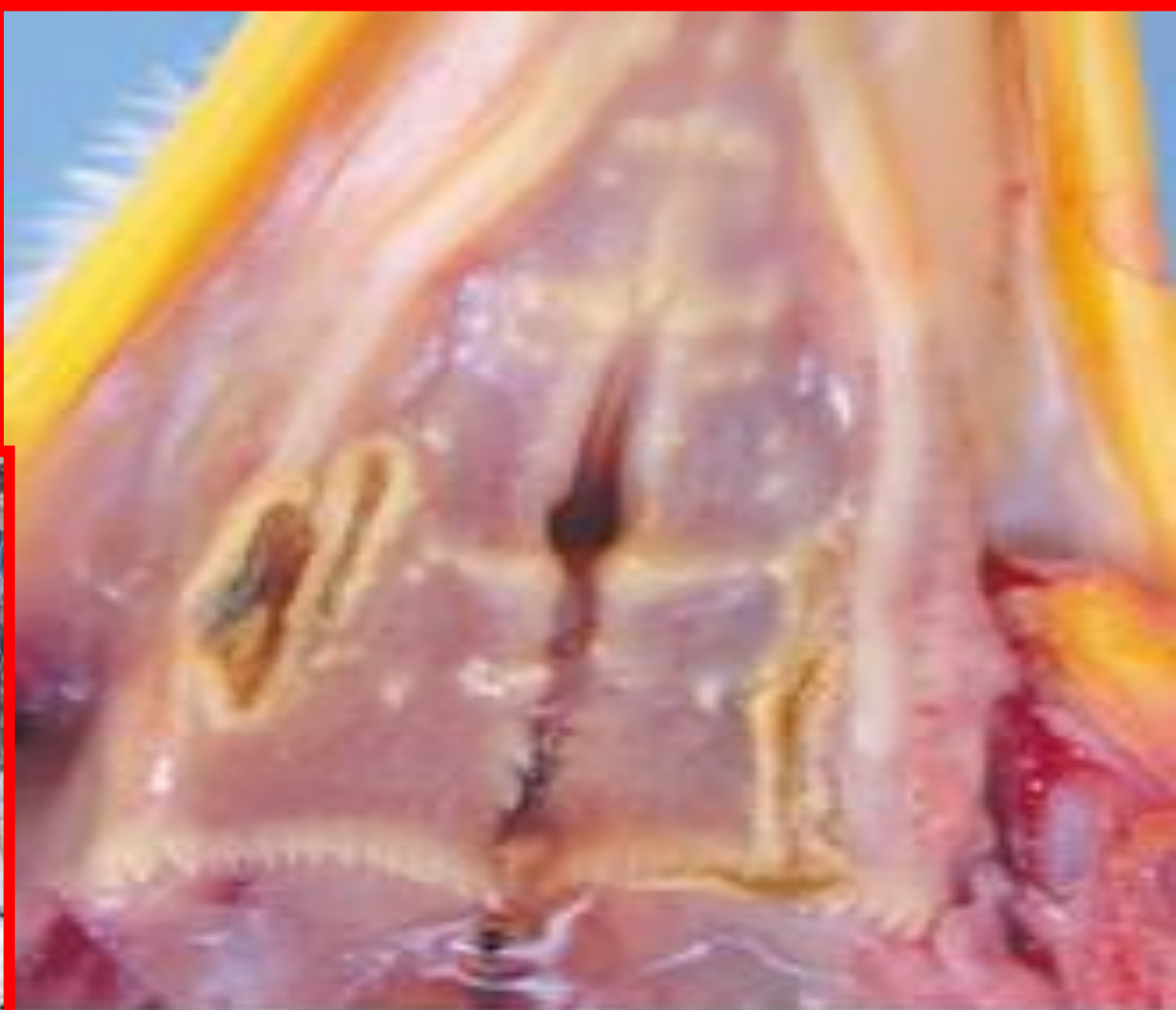
- ❑ **Leucopenia Progressiva**
 - ❑ **Aplasia Medular**
- ❑ **Síndrome Gastrintestinal Aguda**

TRICOTECENOS – *Fusarium*

Aplasia medular



TRICOTECENOS – T2

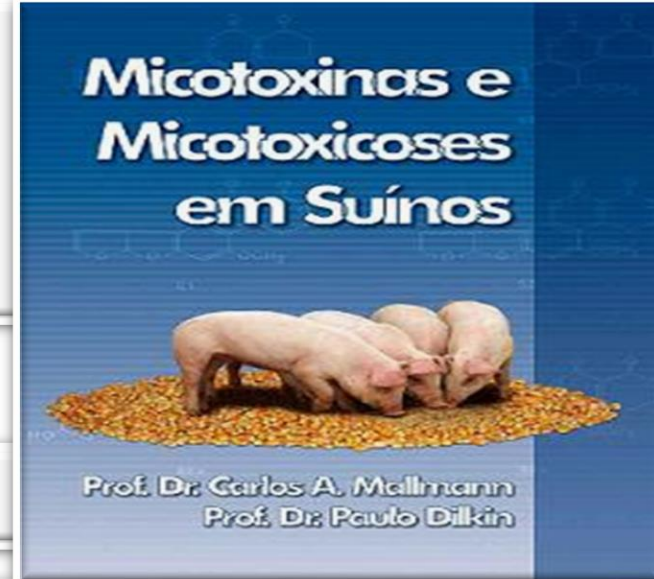


Estomatitis ulcerativa severa asociada a intoxicación por tricotecenos
(Foto T. Fehervari)

ZEARALENONA

Efeito estrogênico

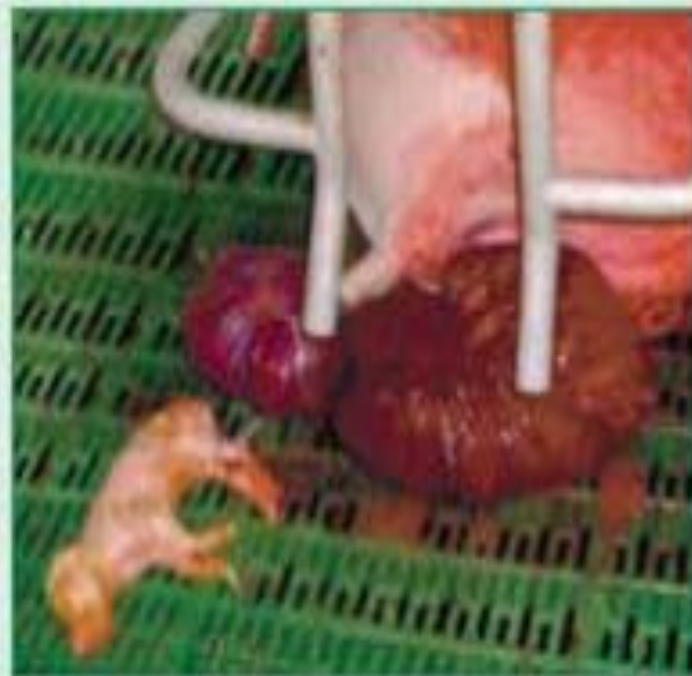
Milho / Aveia / Trigo / Sorgo / Cevada

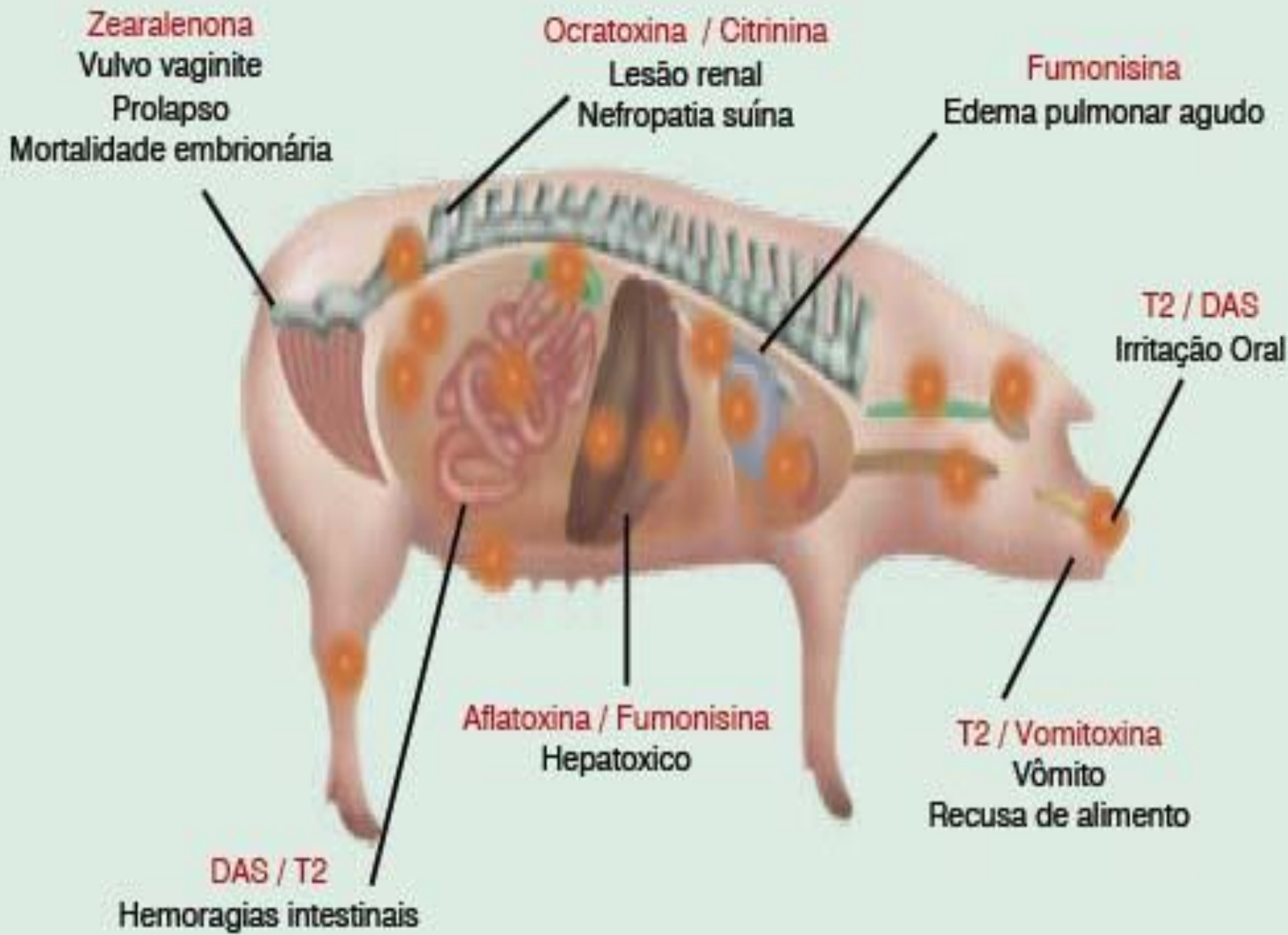


➤ Hiper-estrogenismo em Suínos / Bovinos

- Vulvo-vaginite
- Inflação Uterina
- ↑ Secreção Vaginal
- Prolapso Vaginal e Retal

➤ Crescimento e Lactação de Glândulas Mamárias





EFEITOS TÓXICOS DE MICOTOXINAS

Micotoxina	Mutagênese	Teratogênese	Carcinogênese
AFLATOXINA B1	+++	+++	+++
Ocratoxina A	-	+	+
Patulina	+	+	+
Esterigmatocistina	+		+++
Toxina T-2	-	+	+
Zearalenona	+	-	+

AFLATOXINAS- LMT ($\mu\text{g}/\text{kg}$ ou ppm)

AFLATOXINA M1

Leite fluído- 0,5 Leite em pó -5 Queijo -2,5

AFLATOXINAS B1, B2, G1, G2

- Produtos de cacau e chocolates - 5
- Castanha-do-Brasil sem casca consumo direto- 10
- Frutas desidratadas e frescas -10

Alimentos à base de cereais para alimentação infantil- 1
Fórmulas infantis para lactentes e crianças-1

AFLATOXINAS

Limite Máximo Tolerado

	ppb
Alimentos de Consumo Humano Exceto Leite	10
Leite (Aflatoxina M ₁)	0,5
Milho para Gado Leiteiro	20
Milho e Amendoim	20
Milho para Aves	100
Milho para Suínos	200
Farelo de Caroco de Algodão em Rações	300

MICOTOXINAS

LIMITE MÁXIMO TOLERADO

Micotoxina	LMT ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Substratos
Ocratoxina A	10	Café torrado
Aflatoxina	20	Amendoim
Aflatoxina	2,5	Queijos
Patulina	50	Suco de Maçã
Zearalenona	20	Alimentação Infantil

ANVISA

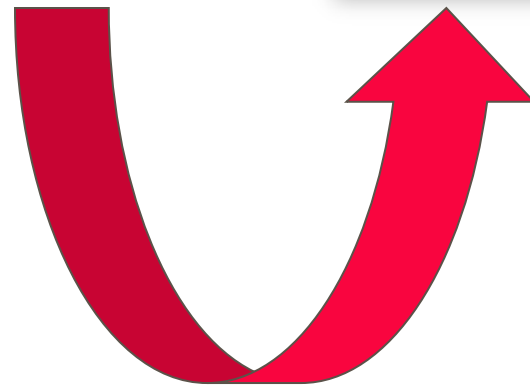
Micotoxinas -Resolução RDC 07/2011

- ▶ Descumprimento da Resolução RDC 07/2011 da ANVISA - Infração Sanitária
- ▶ Irregularidades, as empresas podem sofrer sanções que variam desde:

Notificações até Multas de R\$ 1,5 milhão

**Aditivo Intencional
Conservante**

Contaminante



NITRATO / NITRITO de Sódio
▲ IDA ▲ LMP

NITRATO / NITRITO de SÓDIO



**Fixar a Cor das Carnes
Inibir Processos de Oxidação
Prevenir Contaminações Toxigênicas
(*Clostridium botulinum*)**

NITRATO / NITRITO

Impacto Ambiental

Fontes de Contaminação de Água / Solo

Agricultura → ↑ Fertilizantes Nitrogenados

N_2 → Currais, Granjas, Chiqueiros

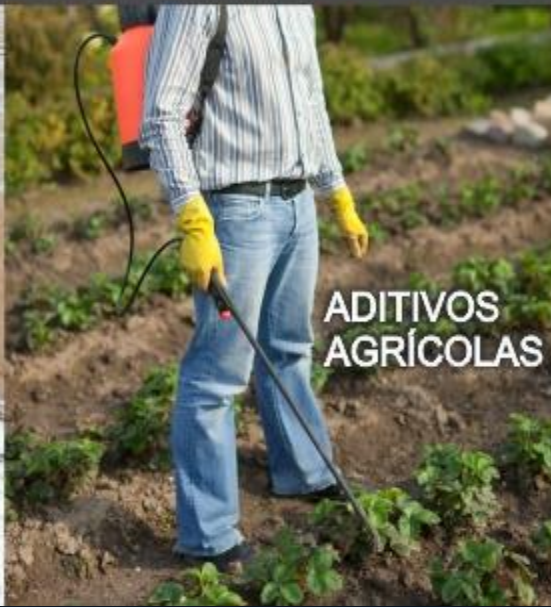
Esgoto Urbano Tratado

No Ambiente

Nitrato $\xrightarrow{\text{Microrganismo}}$ Nitrito

Solo, Água, Alimento

NITROGÊNIO AMONIACAL (N-NH_3): Origem e Tratamento.



NITRATO e NITRITO DE SÓDIO

Alimentação Infantil

METEMOGLOBINIZANTES

Oxigênio

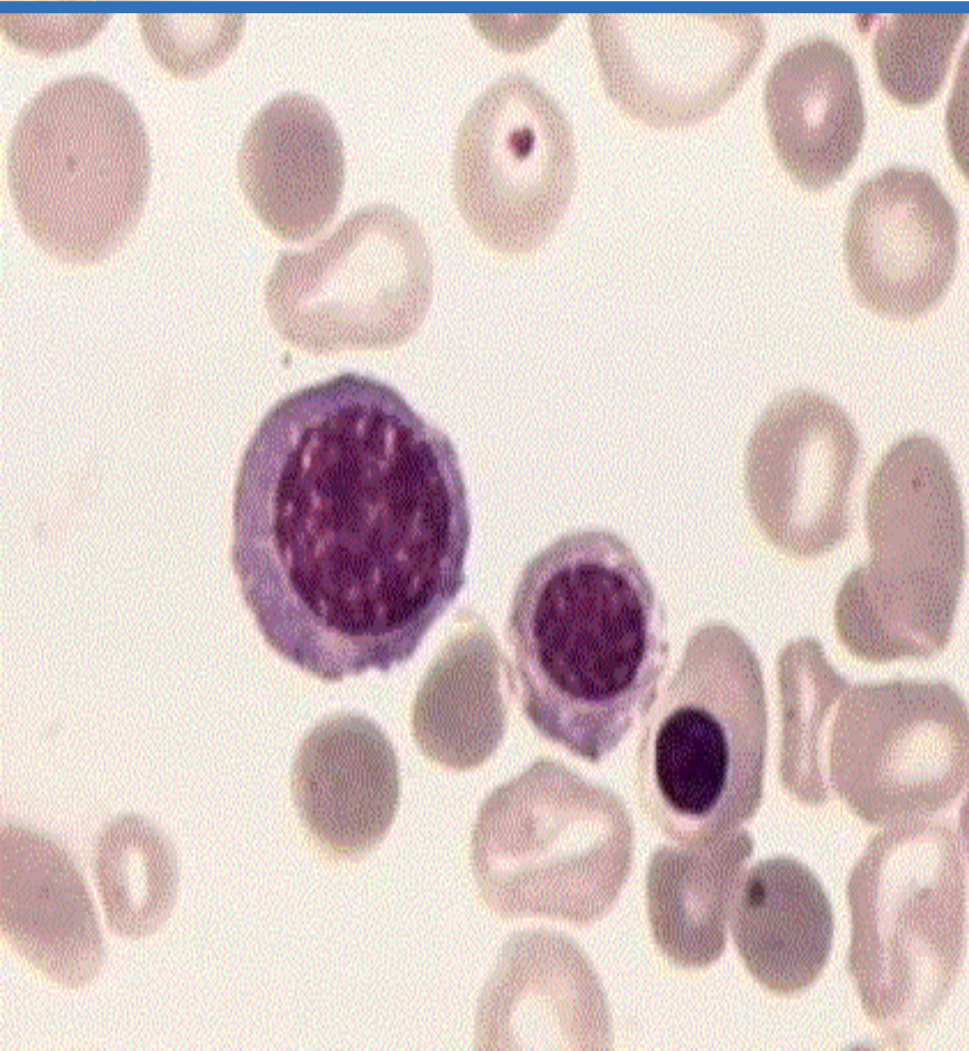
Gás carbônico

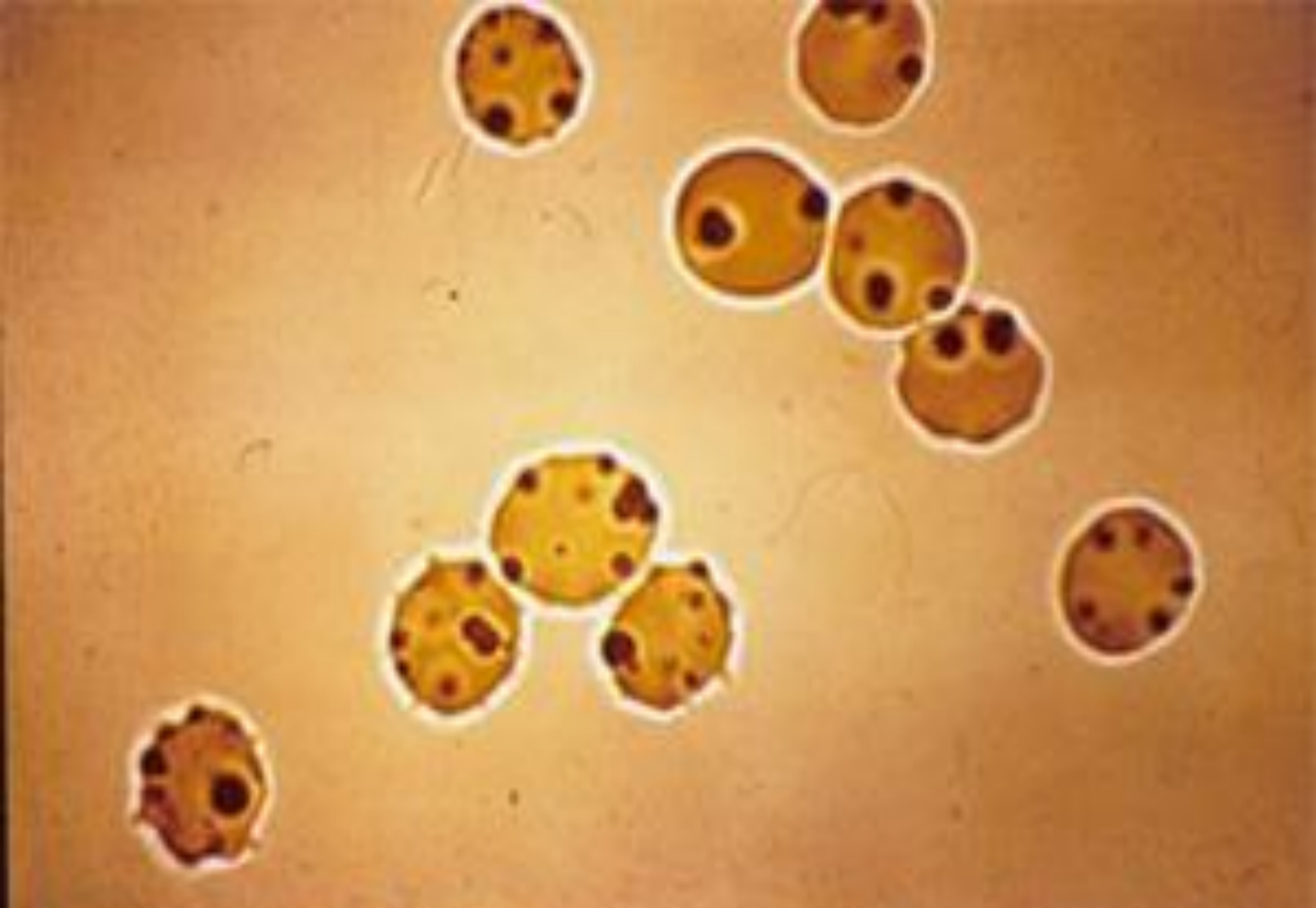
Monóxido de Carbono

Metemoglobinemia e Anemia Hemolítica

Deficiência de metemoglobina-redutase

Nitrato presente na água





Corpúsculos de Heinz

Creekstone Collection of Medical Studies





"Síndrome do bebê cinzento"

Anemia fatal em RN

*Clínica: vômitos, recusa à sucção,
hipotonia, respiração irregular
e rápida,
distensão abdominal, períodos
de cianose e diarreia com
fezes esverdeadas*

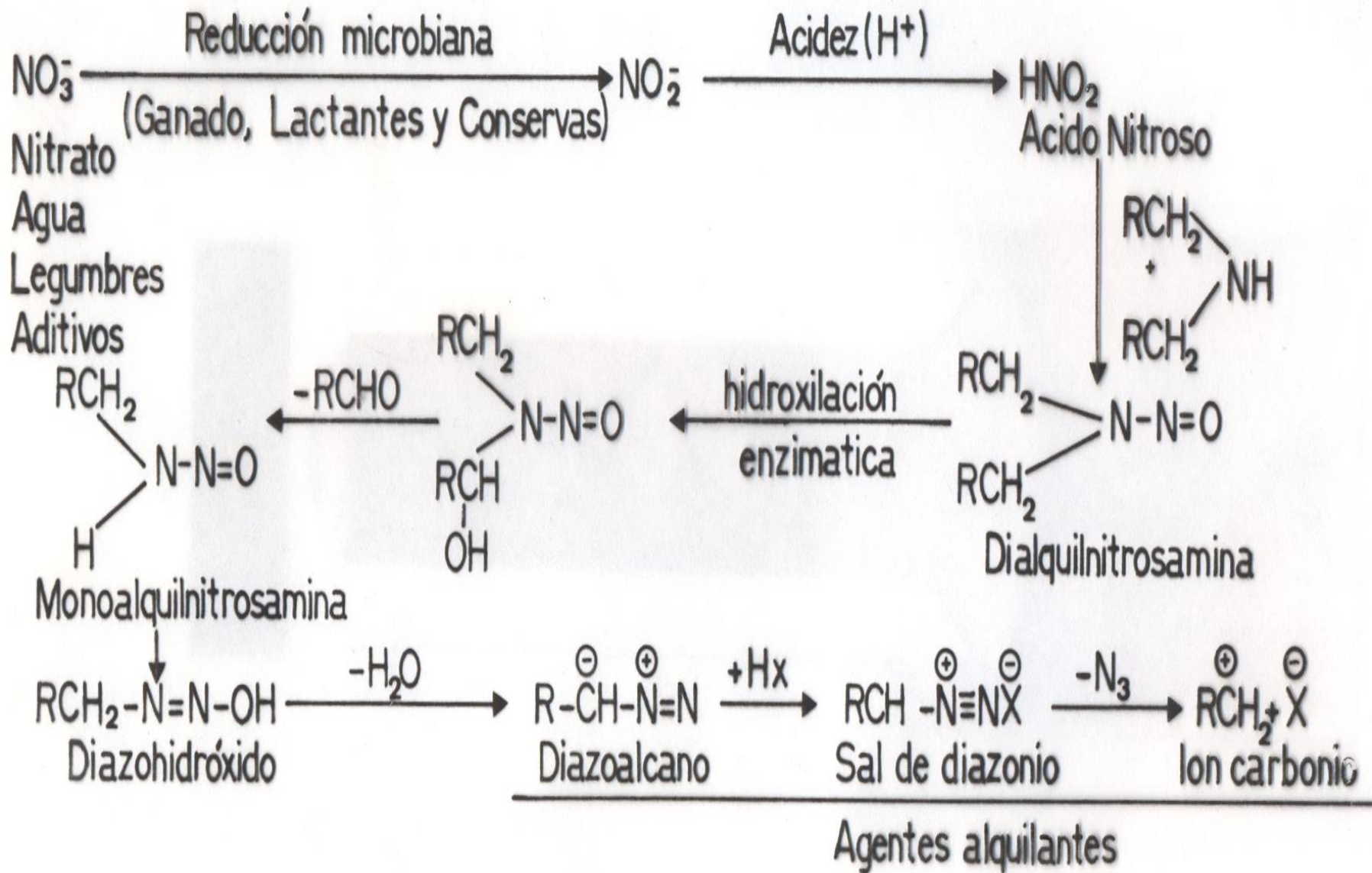
Risco de choque e morte

Nitrosaminas

- Compostos carcinogênicos formados pela nitrosação de aminas nos alimentos *ou in vivo*.
- Os nitratos e nitritos são agentes nitrosantes.
- Como a nitrosação é favorecida em pH ácido, o estômago é um sítio de formação de nitrosaminas *in vivo*.



REDUÇÃO DE NITRATO A NITROSAMINA



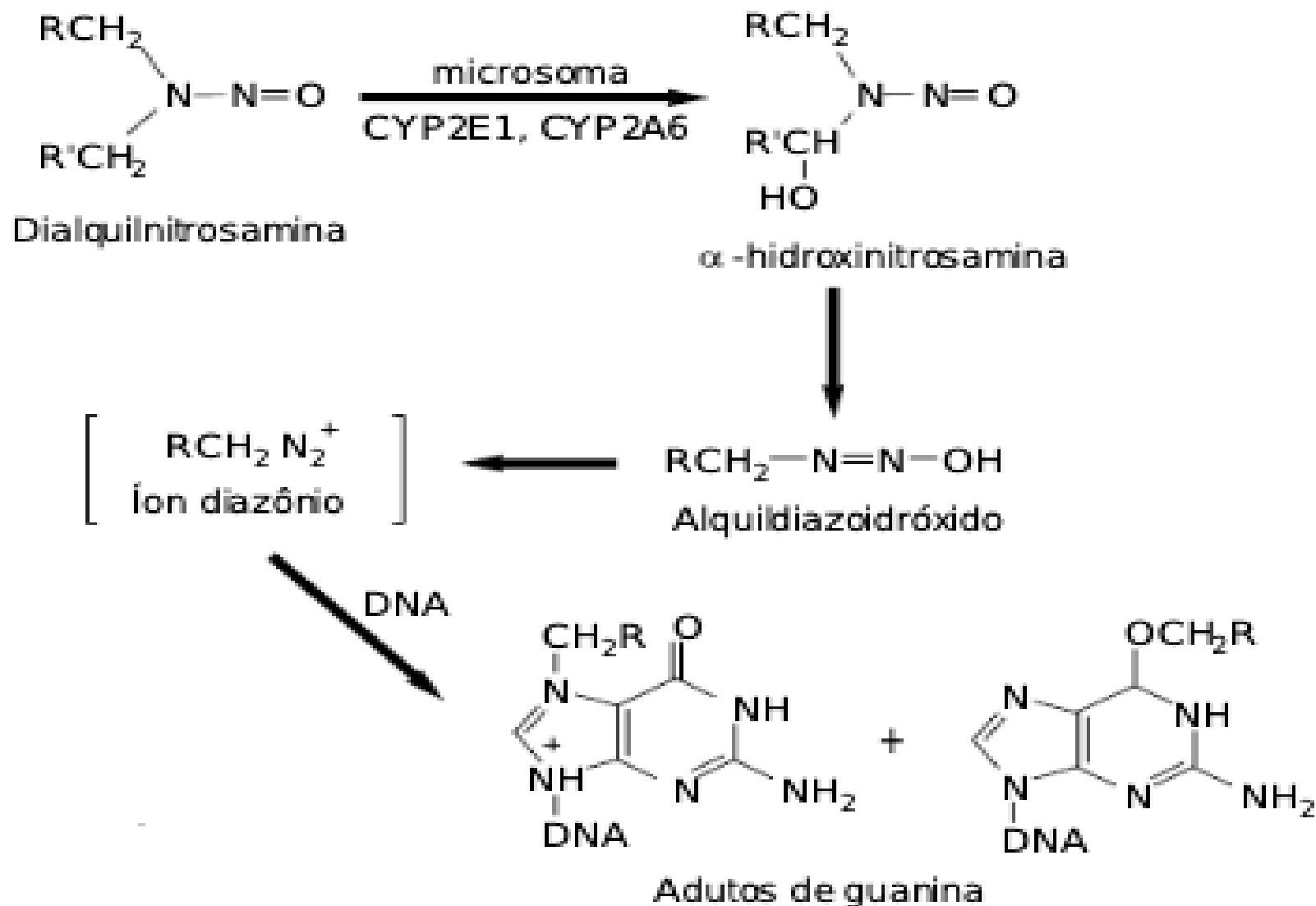


FIGURA 1 - Ativação metabólica de dialquilnitrosaminas.

NITROSAMINAS X CÂNCER

Alemanha – Carnes Processadas / Defumadas

Iceland → ↑ Esôfago – Carne de Carneiro Defumado

* **N-nitroso-N-metilanilina**

Fonte de Fumaça → Esterco de Carneiro

Índia → ↑ Esôfago Comida Desidratada / Defumada

Kashmir – “picles vegetais” → **N-nitroso Piperidina**

China → ↑ TGI – Comida Fermentada (ácida) “pancakes”

Sul da China – Peixe Defumado

PADRÕES DE SEGURANÇA

Nitrato e Nitrito

Água - MCL

Nitrato	10 mg/L
Nitrito	1 mg/L
Nitrato + nitrito	10 mg/L

Aditivo Alimentar - IDA

Nitrato	0 - 3,7 mg/kg pc
Nitrito	0 - 0,06 mg/kg pc

*** não se aplica a ▼ 3 meses- metemoglobinizantes**

NITROSAMINAS X QUEIJO



**50
ppm**



Clostridium tyrobutyricum

**Gruyere / Emmental / Prato / Goulada / Parmesão/ Provolone
Nitritos Residuais e Nitrosaminas**

Tipo FRESCAL – Proibida Adição de NO₂

BENZOPIRENO

Preparo dos alimentos....



HIDROCARBONETOS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS

Alimentos

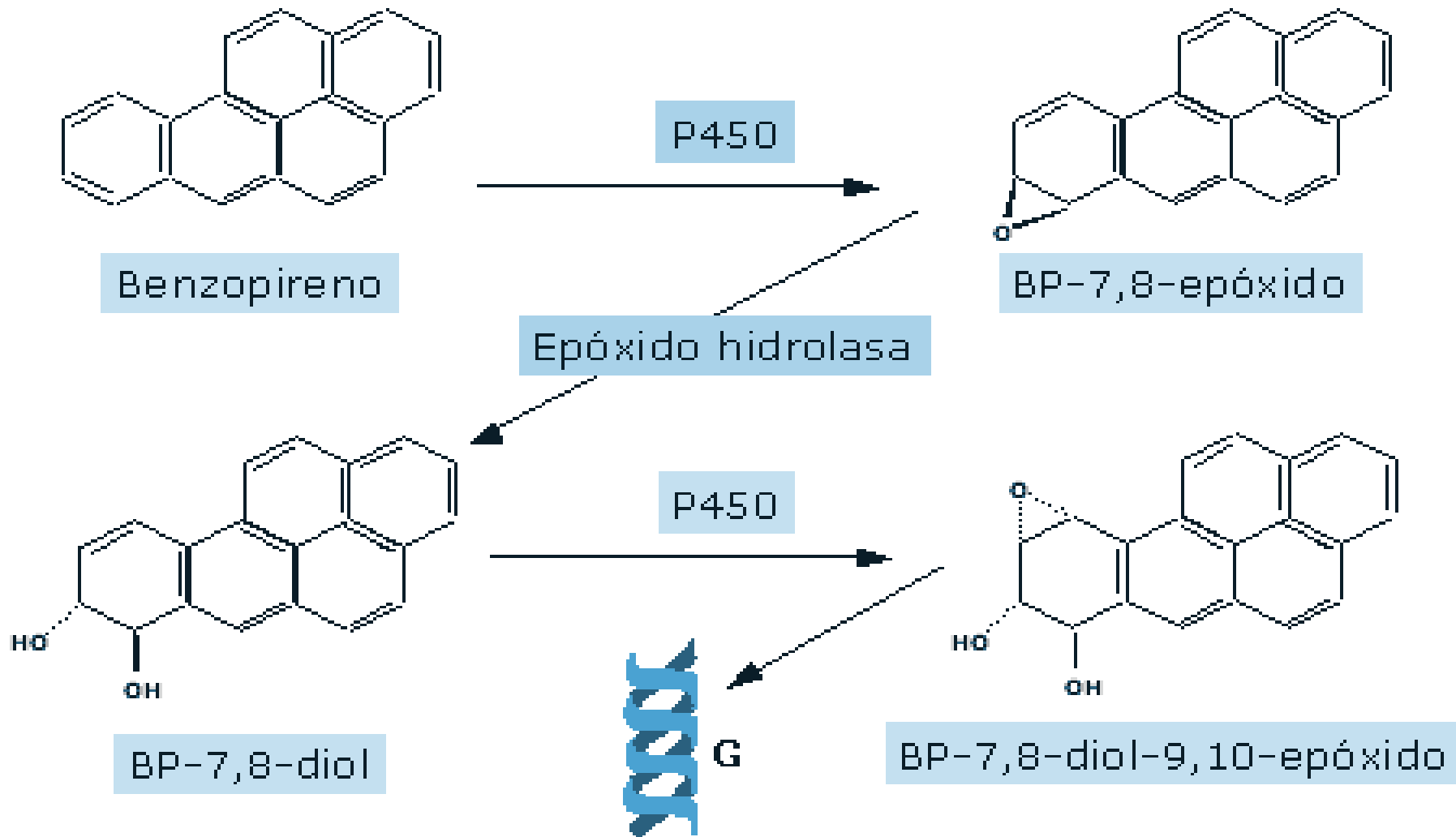
- Resíduos do metabolismo Vegetal, Pirólise de Hidratos de Carbono e Ácidos Graxos.
- Preparo de Alimentos, Processamento de Carnes e Leite



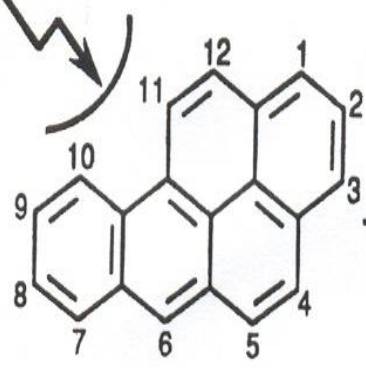




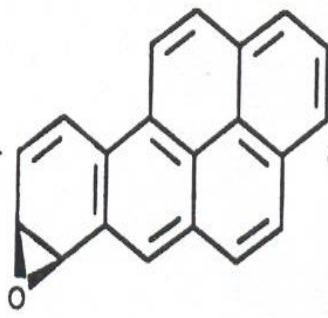
ATIVACÃO DO BENZOPIRENO A AGENTE CARCINOGÊNICO



Bay region

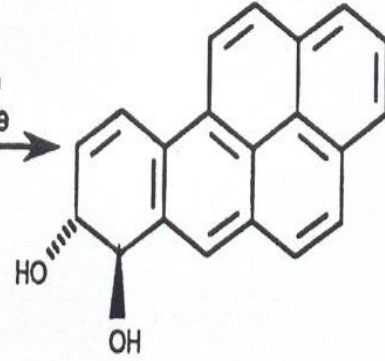


P-450



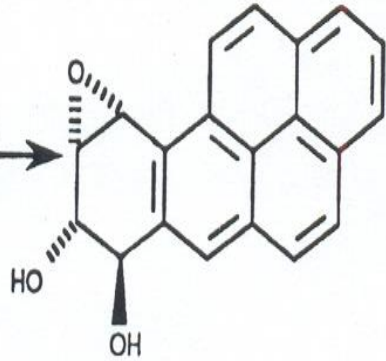
(+) benzo[a]pyrene 7,8-oxide

Epoxide
hydrolase



(-) benzo[a]pyrene 7,8-dihydrodiol

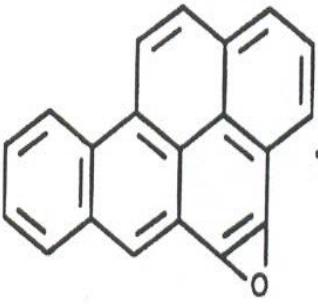
P-450
PHS



(+) benzo[a]pyrene
7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide

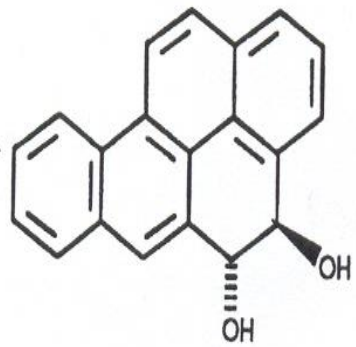
benzo[a]pyrene

P450

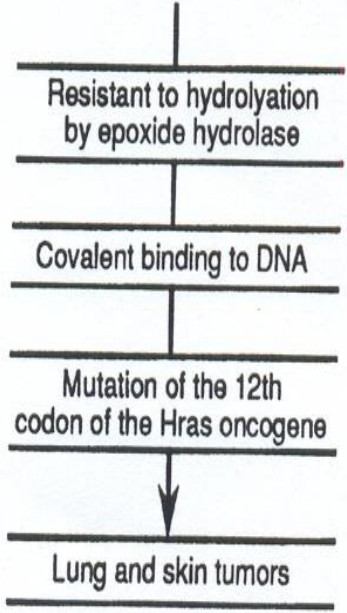


benzo[a]pyrene
4,5-oxide

Epoxide
hydrolase



benzo[a]pyrene
4,5-dihydrodiol



BENZOPIRENO

CONTAMINANTE



IMAGEM MERAMENTE ILUSTRATIVA



Benzopireno



Alerta alimentar emitido pelo Ministério de Sanidad y Consumo do Reino da Espanha proibindo a comercialização, e retirando do mercado o "aceite de orujo de oliva" ou "óleo de bagaço/carroço de oliva" devido a presença de **compostos policíclicos aromáticos**, em particular o **alfa-benzopireno**, em quantidades superiores às permitidas pela legislação espanhola.

Alfa-benzopireno: substância tóxica com potencial cancerígeno e genotóxico.



CORANTE

CORANTES AZÓICOS

p-dimetilaminoazobenzeno

Leite e derivados

Síntese - 1876

Reação da Anilina com Dimetilanilina

Avaliação Toxicológica  *Carcinogênico*

Camundongos - Carcinoma Pulmonar

Ratos - Carcinoma Hepático

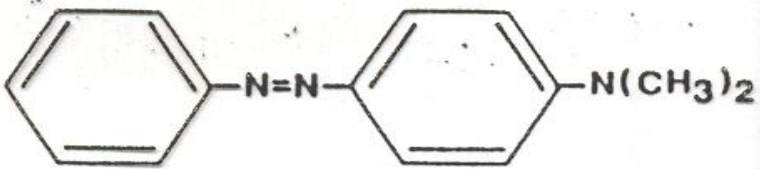
"Hamster" - Carcinoma Hepático

Cães - Carcinoma na Bexiga Urinária

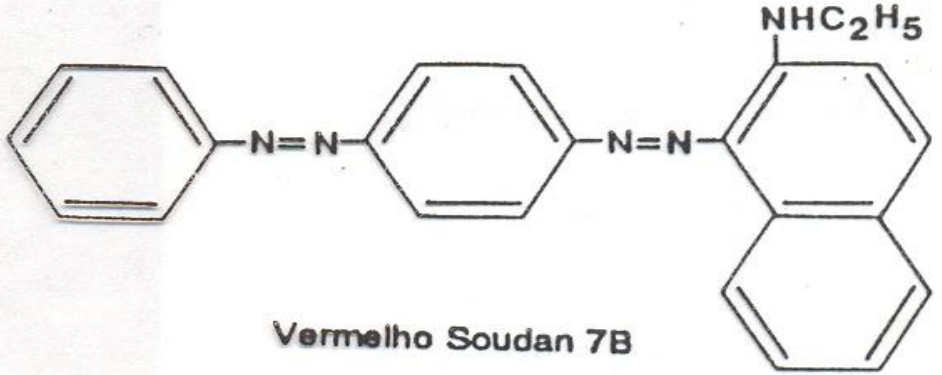


Mascarar Alimentos de Baixa Qualidade

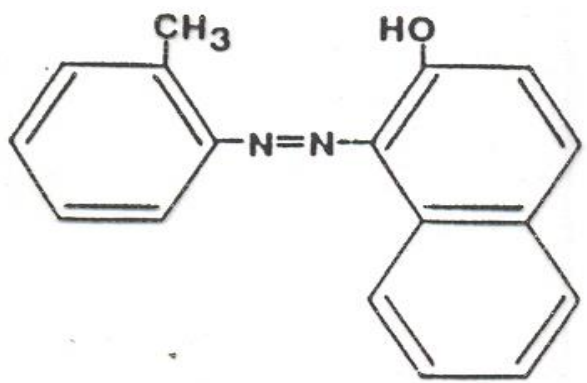
Picles	Sulfato de Cobre
Doces Caseiros	Sais de Chumbo e Cobre
Folhas de Chá Desidratadas	Coloridas com Chumbo Negro
Chá Chinês	Folhas com Óxido de Cobre
Leite	Corante Amarelo



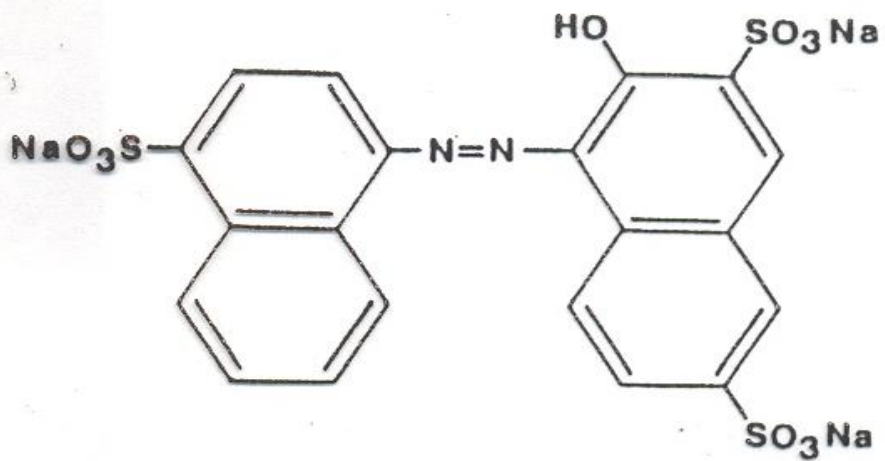
p-Dimetil-Amino-Azobenzeno



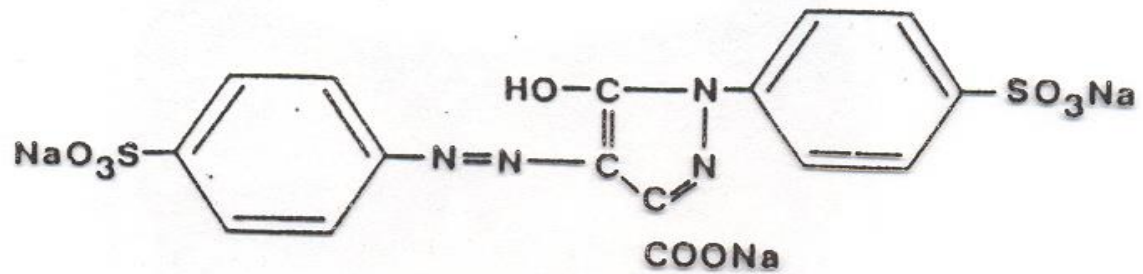
Vermelho Soudan 7B



Laranja SS



Amaranto



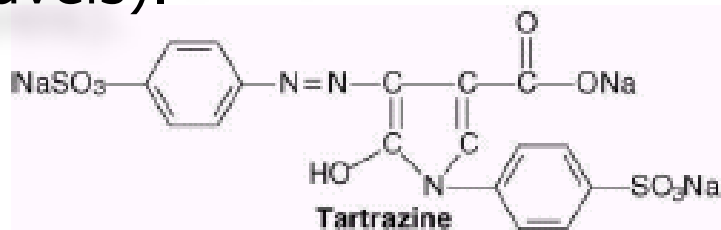
Tartrazina

Corantes Azóicos

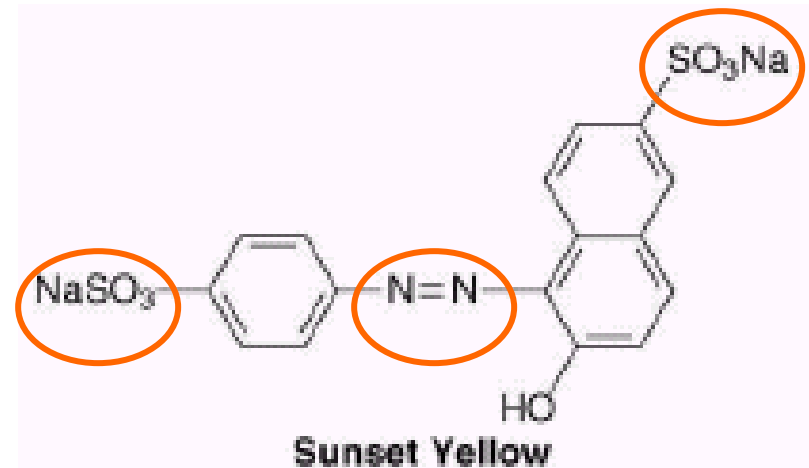
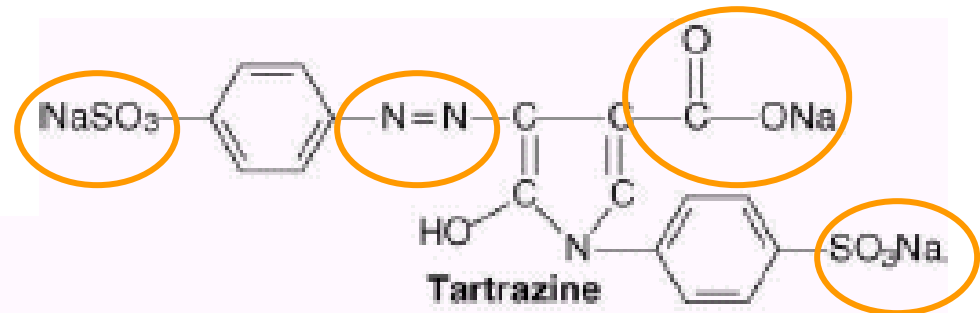
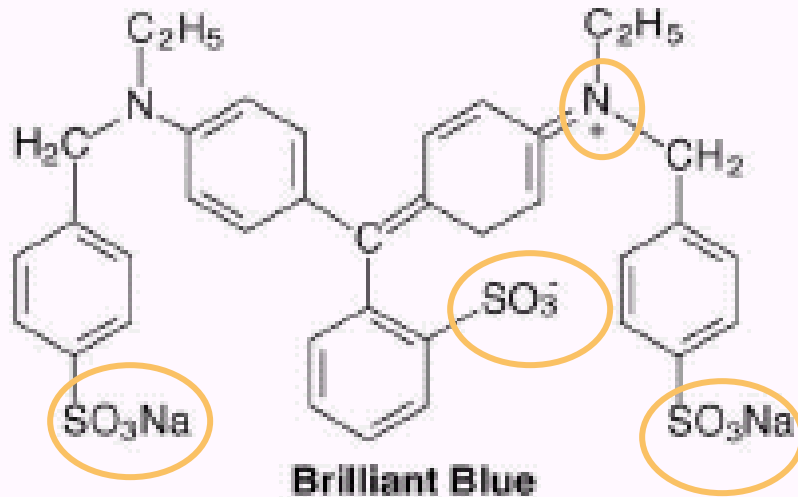


- *Corantes azóicos são semelhantes a anilina (que é metemoglobinizante)*

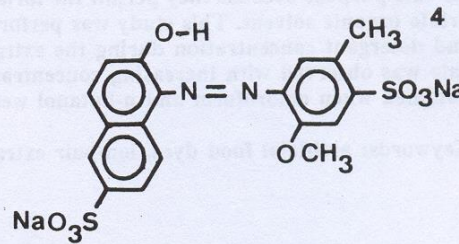
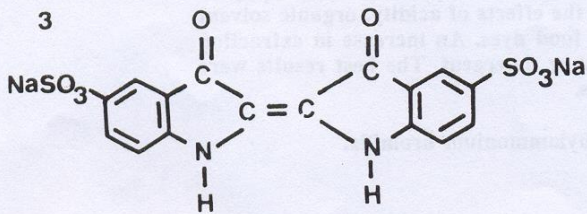
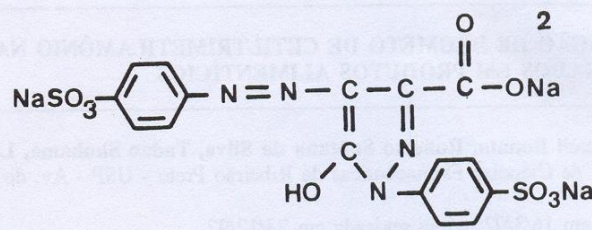
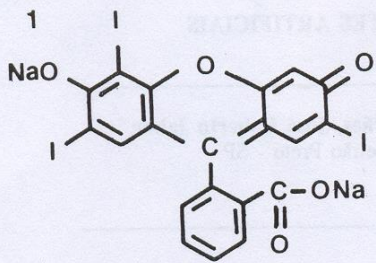
- A adição de **radicais sulfurados** diminui sua absorção (mais hidrossolúveis).



Corantes azóicos







1 – Eritrosina-Iodo

2 – Tartrazina

3 – Indigotina

4 – Vermelho 40

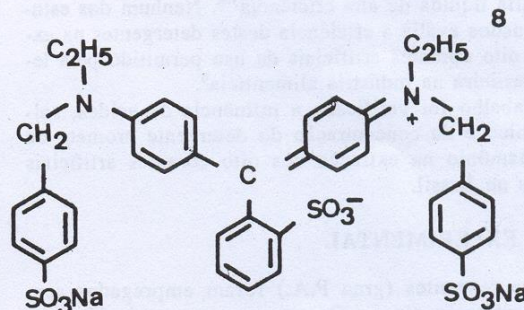
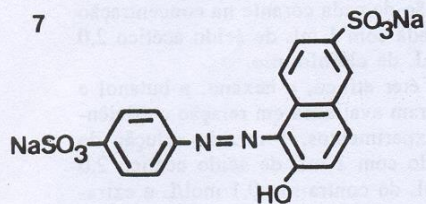
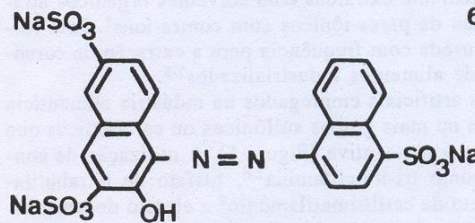
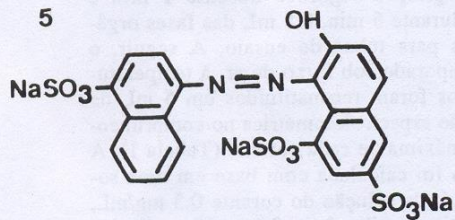
5 – Ponceau 4R

6 – Amaranto

7 – Amarelo

Crepúsculo

8 – Azul Brilhante



CORANTES AZÓICOS

Ponceau 4R

Ácido (1-4-Sulfo-1 Naftil-Azo)-2-Naftil-6-8 Dissulfônico

Reações de Hipersensibilidade

Alergias, crises asmáticas, dermatites

Amarelo Crepúsculo – FD & C YELLOW Nº 3

➤ **Ácido Sulfo- (4-1-Fenilazo-1) 1-hidroxi-2 Naftaleno –
Sulfônico-5**

**OBS.: Estrutura AZO extremamente semelhante ao SUDAM I
Carcinogênico em camundongos.**



CORANTES AZÓICOS

Tartrazina – FD & C YELLOW Nº 5

Reações de Hipersensibilidade

Alergias

Urticárias

Bronco-espasmos (Asmáticos)

Prurido, Laringite, Asma, Rinite

Asmáticos

Indivíduos Sensíveis à Aspirina



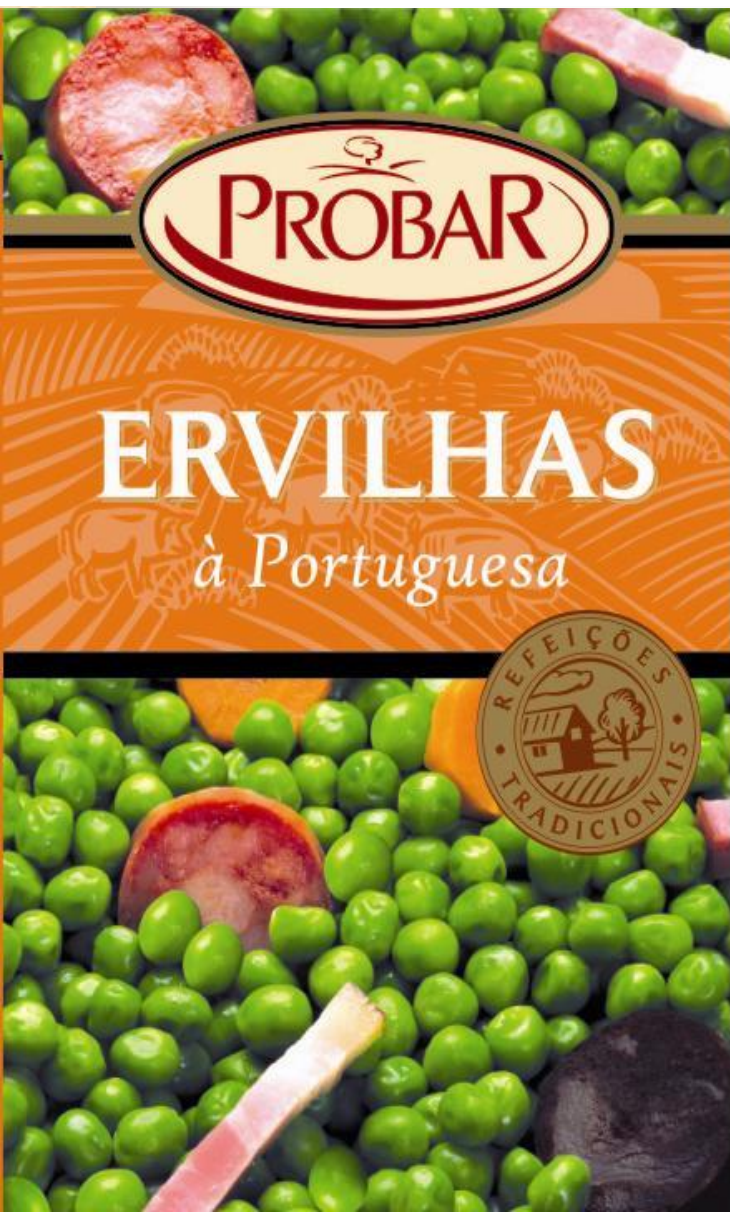
CORANTES AZÓICOS


Amaranto- Bordeaux – FD & C RED Nº 2
Sal Trissódico do Ácido (Sulfo –4' Naftilazo –1).
1 Hidroxi –2 Naftaleno – dissulfônico – 3-6

Avaliação Toxicológica
Ratos (v.o) Carcinogênico ??

Obs.: Composto com Impurezas
FDA: Retirado da Lista 1976/1980

Aditivo intencional





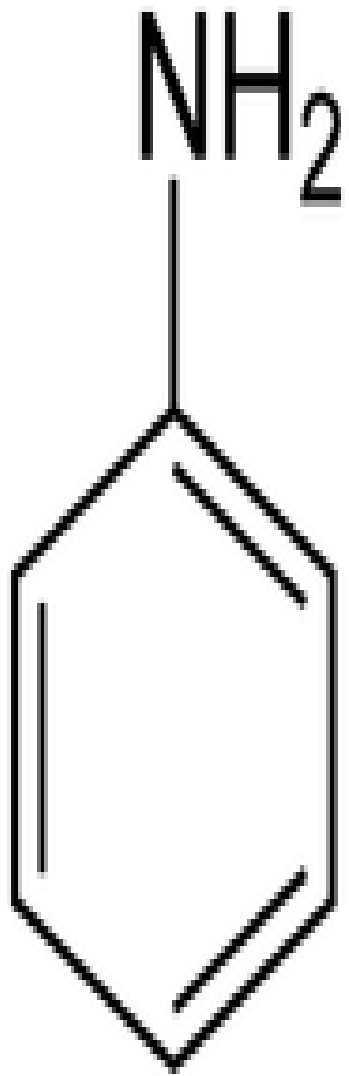
Corantes

Evidenciar Cores Naturais

<i>Contaminante</i>	<i>Acima LMP</i>
<i>Aditivo intencional</i>	<i>Limite Máximo Permitido</i>



Anilina -metemoglobinizante



PADRÕES DE SEGURANÇA

CORANTE

*IDA
(mg/Kg) p.c.*

<i>Tartrazina</i>	<i>7,5</i>
<i>Amarelo crepúsculo</i>	<i>4</i>
<i>Bordeaux S ou Amaranto</i>	<i>0,5</i>
<i>Ponceau 4R</i>	<i>4</i>
<i>Eritrosina</i>	<i>0,1</i>
<i>Vermelho 40</i>	<i>7</i>
<i>Indigotina</i>	<i>5</i>
<i>Azul brilhante</i>	<i>10</i>
<i>Azorrubina</i>	<i>4</i>
<i>Verde sólido</i>	<i>25</i>

Limites recomendados para alguns corantes

Aromatizante	Código *	Origem	Permitido em	Limite máximo em alimentos / consumo**
Tartrazina	INS 102	Sintético	Estados Unidos, União Europeia, Austrália, Nova Zelândia	0,01-0,02 g/100 mg / 0-7.5 mg/kg
Vermelho 40	INS 129	Sintético	Estados Unidos, União Europeia, Austrália, Nova Zelândia	0,01-0,02 g/100 g / 0-7 mg/kg pc/dia
Azul brilhante	INS 133	Sintético	Estados Unidos, União Europeia, Austrália, Nova Zelândia	0,01-0,02 g/100 g / 0-12,5 mg/kg pc/dia
Marron HT	INS 155	Sintético	União Europeia, Austrália, Nova Zelândia	0,01-0,02 g/100 g / 0-1,5 mg/kg pc/dia
Preto brilhante	INS 151	Sintético	União Europeia, Austrália, Nova Zelândia	0,01-0,02 g/100 g / 0-1 mg/kg pc/dia

q.s. = quantum satis.

Metais Tóxicos Contaminantes Diretos

Aço inoxidável



Cádmio
organocumulativo.

PROIBIR MERCÚRIO NO GARIMPO



Metais Tóxicos

Contaminante Direto

**Arsênio é o único comprovadamente
CARCINOGENICO via oral**

- **Câncer de pele**
- **Linfomas / Leucemias / Tumores de Rins e Bexigas**



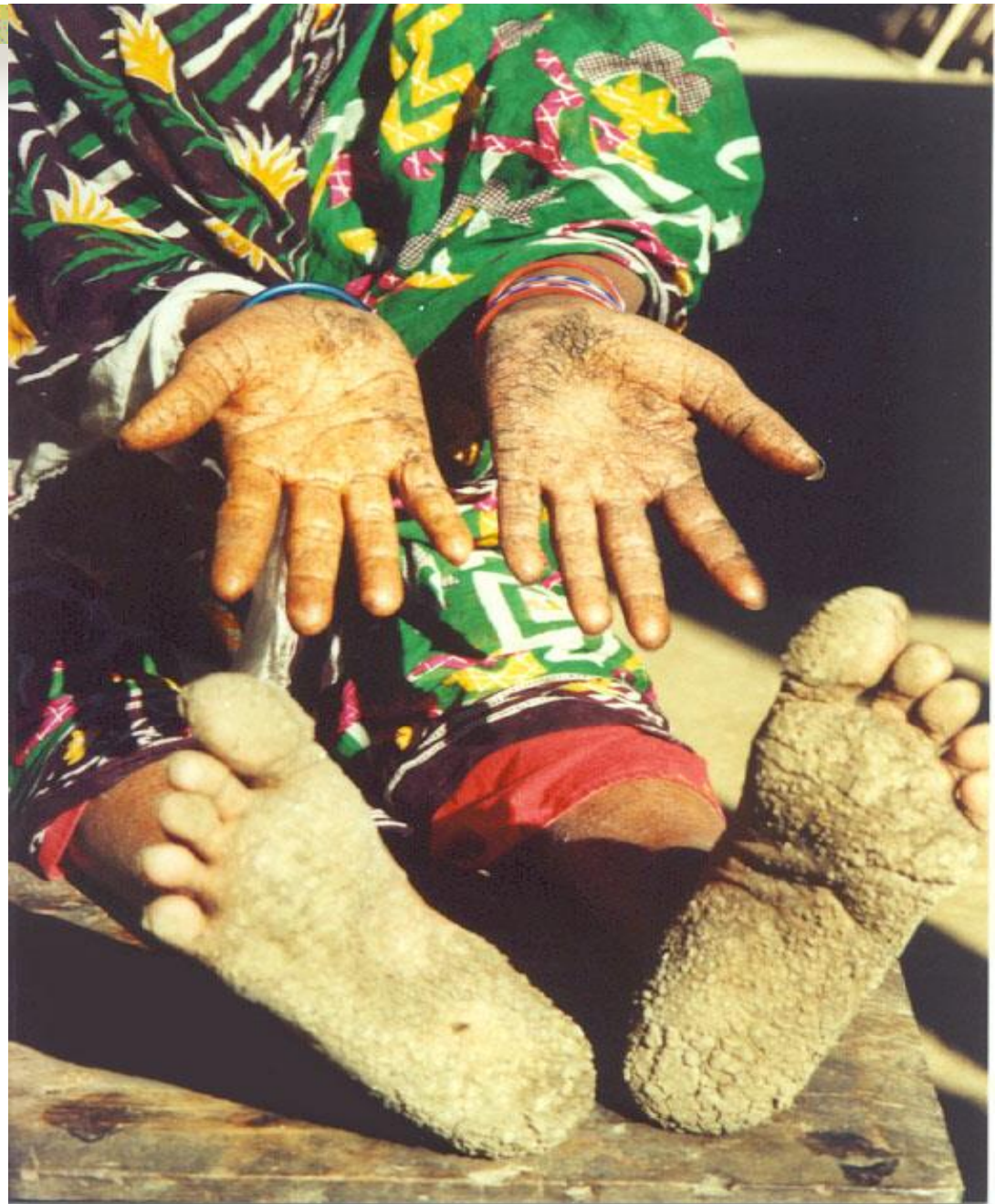
ARSÊNIO – ALIMENTOS / ÁGUA

- **Carcinógeno do Grupo 1A – IARC por Via Oral**

- **10,6 Casos de Câncer de Pele / 1000 hab. em Taiwan**
- **Hiperpigmentação / Hiperqueratose nas Palmas das Mãos e Solas dos Pés**

- **Hemangiossarcomas de Fígado**
- **Linfomas / Leucemias / Tumores de Rins e Bexigas**

ARSÊNIO – ALIMENTOS / ÁGUA



MERCÚRIO

FONTES DE EXPOSIÇÃO

Ocupacional

Produção de cloro e soda cáustica, equipamentos elétricos e eletrônicos, aparelhos de controle (termômetros, esfignomômetros), tintas (pigmentos), amálgama dentário, fungicidas (preservação da madeira, papel), lâmpadas, laboratórios químicos e farmacêuticos, extração do ouro.

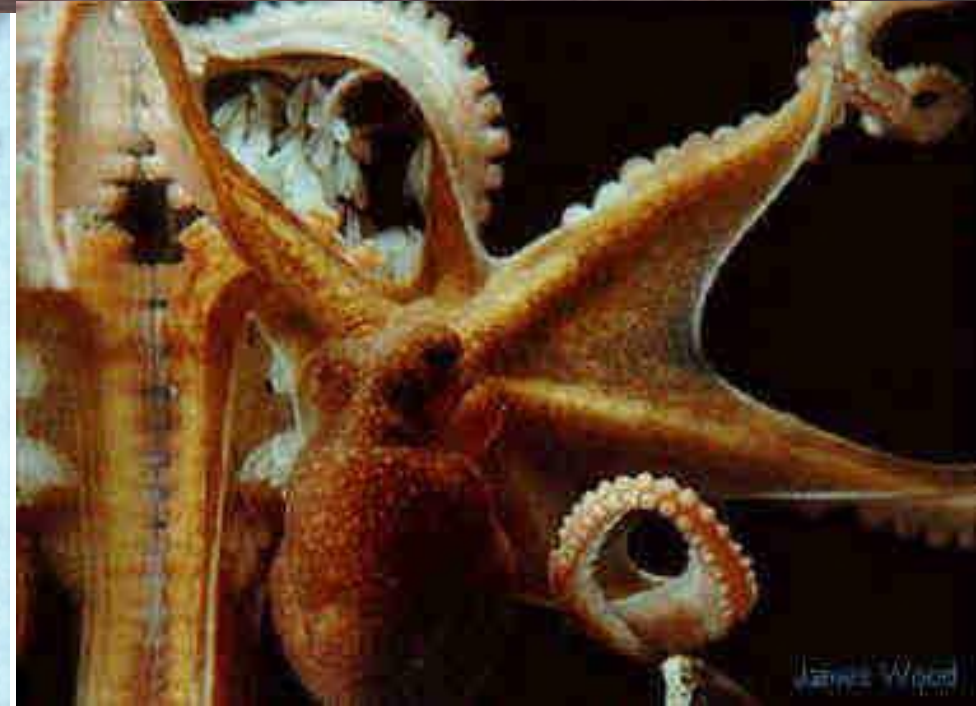
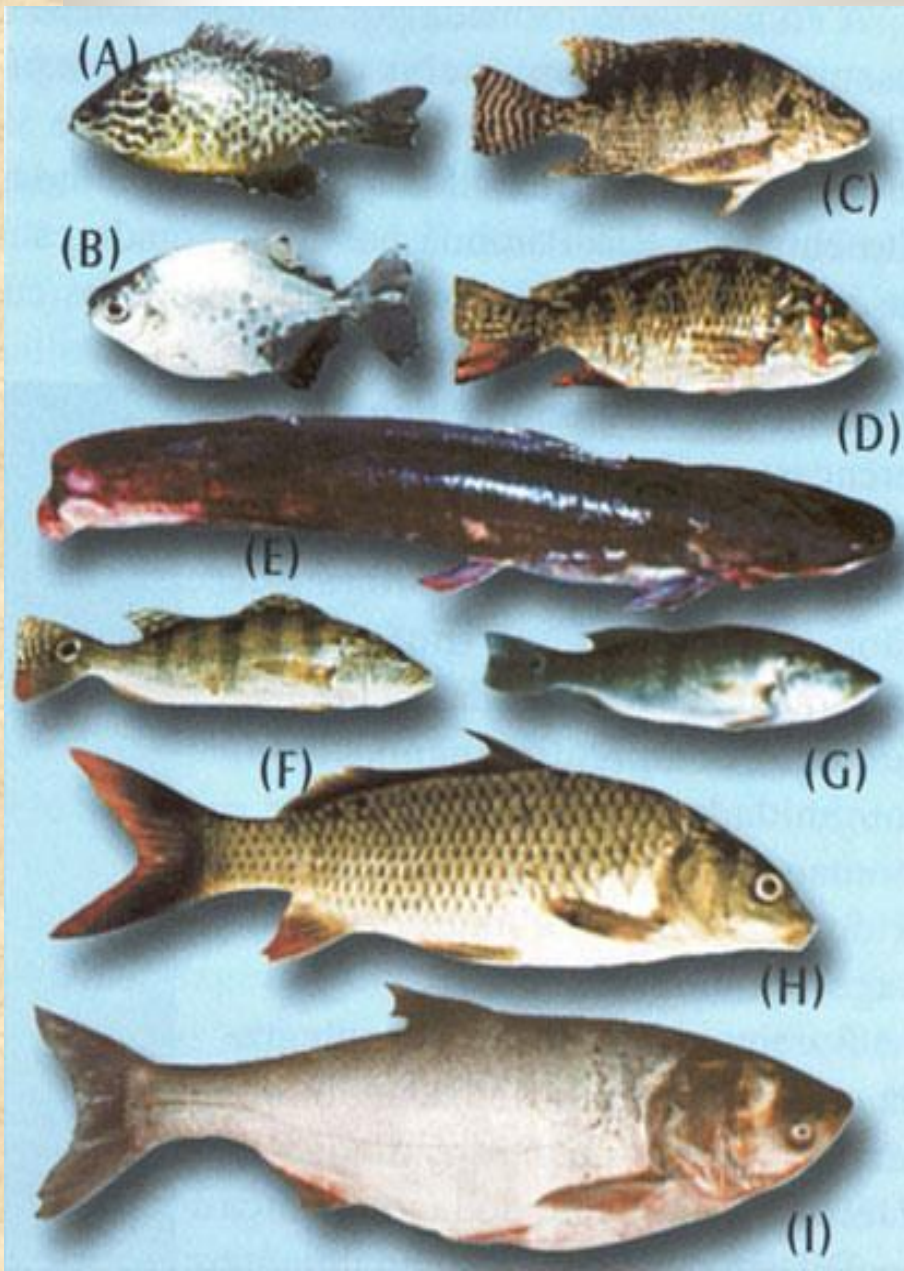
Ambiental

Ar, Água, Restauração de Amálgamas dos Dentes

Alimentos

Peixes e Produtos de Peixes

MERCÚRIO




Importância ecológica e econômica dos moluscos



- Integrantes de um grande número de cadeias alimentares;
- Muitos bivalves atuam como bioindicadores, pois são capazes de concentrar toxinas e poluentes presentes nas brânquias;
- Alimentícia (ostras, mariscos, lulas). Constituem importantes fontes de proteína.





MERCÚRIO

TOXICOCINÉTICA

Mercúrio orgânico

Absorção

✓ **Oral**

✓ Pulmonar 80%

90 - 95% (Metil-Hg)

Distribuição

✓ Eritrócitos / Plasma \cong 10 - 20

✓ Sítio de Armazenamento → Cérebro

✓ Cruza Barreira Placentária

MERCÚRIO

TOXICOCINÉTICA

Mercúrio Orgânico

Biotransformação

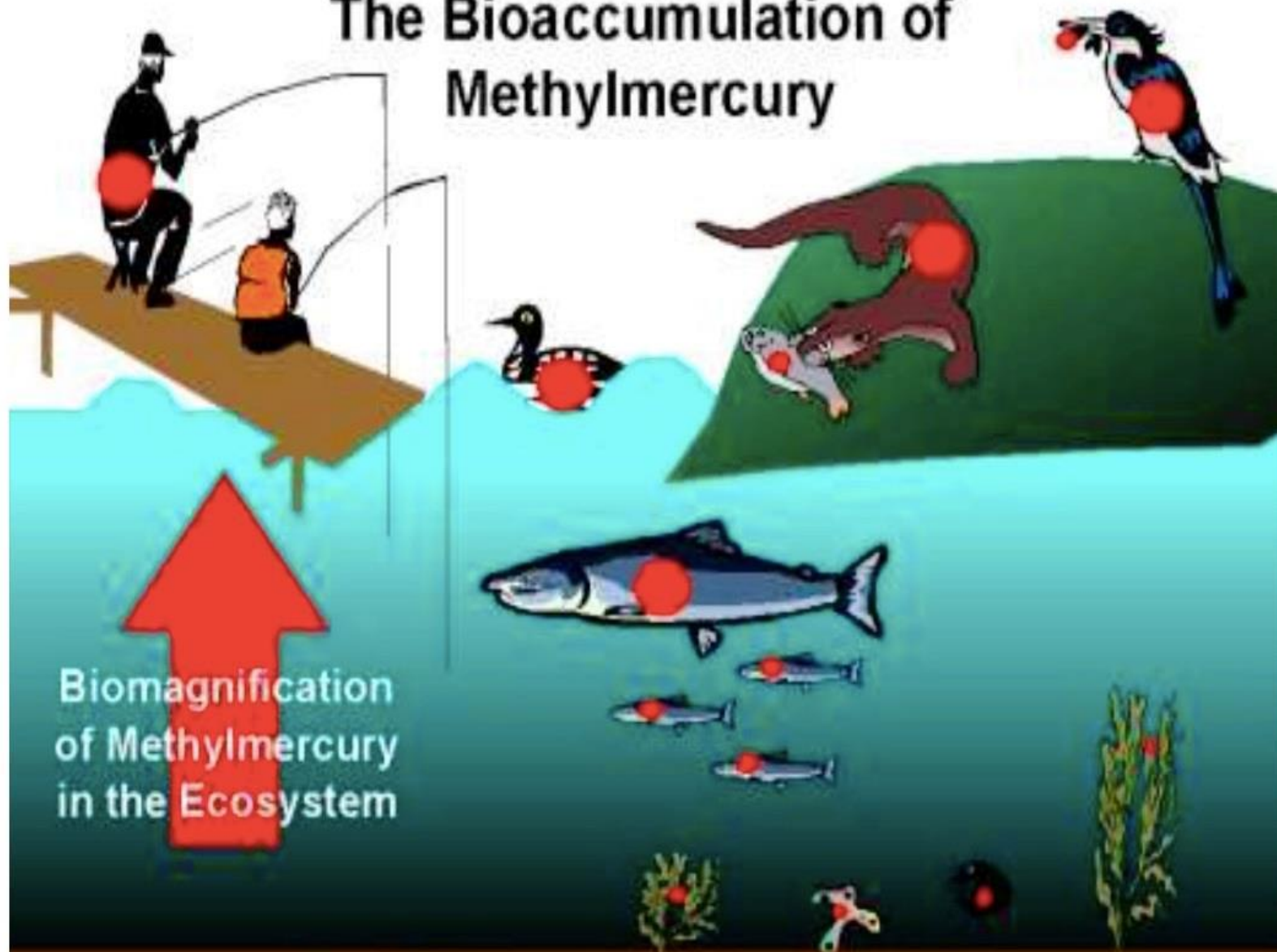


Ciclo Entero-Hepático

Excreção

- ✓ Fezes 90% Hg^{++}
- ✓ Leite 60% MeHg, 40% Hg^{++}
- ✓ Cabelo
- ✓ $T_{1/2} \cong 70$ dias (Metil-Hg)

The Bioaccumulation of Methylmercury



Biomagnification
of Methylmercury
in the Ecosystem

● Methylmercury Bioaccumulation in Organisms

Minamata- Paralisia cerebral Teratogenicidade





MERCÚRIO no Brasil /2020

"O que era um garimpo quase artesanal virou uma indústria gigantesca, onde o crime organizado se instalou. A extração ilegal de ouro na Amazônia depende de um elemento altamente tóxico: o MERCÚRIO. Mas o material envenena os RIOS e ameaça a SAÚDE da POPULAÇÃO".
Brasil, 2020

87% dos índios tinham ▲ mercúrio

LMT/ OMS

"No mês passado começou mais uma fraqueza. Tenho uns cinco meses doente. Não posso levantar, só segurando".

MERCÚRIO

Padões de Segurança

Limites Máximos de Tolerância (LMT) → Brasil

Peixes, Crustáceos e Moluscos	0,5 ppm
Outros Alimentos	0,01 ppm

Água - Maximum Contaminant Level (MCL) → EPA

Hg Inorgânico	MCL = 2 $\mu\text{g/L}$ de Água
---------------	---------------------------------

Ingestão Semanal Tolerável Provisória (PTWI) → OMS

MetilHg Não Superior a 200 μG

Hg Total Não Superior a 300 μG

❖ Recomendação para Adultos

CHUMBO

FONTES DE EXPOSIÇÃO

Ocupacional

Indústrias de Baterias, Tintas e Corantes, Cerâmicas, Cabos, Tubulações, Munições.

Ambiental

Emissões Industriais, Tintas no Interior de Residências Antigas, Combustíveis Contendo Chumbo Tetraetila, Água

Alimentos

Soldas de Latas de Alimentos e Bebidas, Utensílios de Cerâmica, Água, pescados

Dieta \cong 20 $\mu\text{G}/\text{dia}$

Água \cong 10 $\mu\text{G}/\text{dia}$



CHUMBO

- Fertilizantes fosfatados (7-225ppm)
- Calcáreo (20-1250 ppm)

- **Alimentos embalados**
 - Vidro-2,54ng/g
 - Lata com soldas de Pb - 37,3ng/g (película plástica ou verniz especial)
 - Cerâmica (pigmento – Pb, Cd)

CHUMBO



CHUMBO

TOXICOCINÉTICA

Absorção	<ul style="list-style-type: none">✓ Adultos 5 - 15%✓ Crianças 41,5%
Distribuição	<ul style="list-style-type: none">✓ > 90% Eritrócitos✓ Ossos ($T_{\frac{1}{2}} > 20$ Anos) 70% Crianças vs 95% Adultos; Mobilização (Gestação, Lactação, Osteoporose)✓ SNC (Hipocampo, Cerebelo, Córtex Cerebral, Medula)✓ Cruza Barreira Placentária
Eliminação	<ul style="list-style-type: none">✓ Urina✓ Fezes, Cabelo, Suor, Unhas, Leite

EXPOSIÇÃO AO CHUMBO

DIETA

Exposição	✓ 1940	400 – 500 $\mu\text{g}/\text{dia}$
	✓ 1978	95 $\mu\text{g}/\text{dia}$
	✓ 1988	9 $\mu\text{g}/\text{dia}$

Ingestão Diária Tolerável (Recomendação OMS/FDA)

✓ < 100 $\mu\text{g}/\text{dia}$	até 6 meses
✓ < 150 $\mu\text{g}/\text{dia}$	6 meses – 2 anos

Ingestão Semanal Tolerável Provisória (Recomendação JECFA)

✓ 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo/semana

LIMITES MÁXIMOS DE TOLERÂNCIA DE CHUMBO EM ALIMENTOS

ALIMENTO	“IN NATURA” (mg/kg)	INDUSTRIALIZADO (mg/kg)
Origem Animal		
Carnes	0,50	1,00
Pescado	2,00	2,00
Leite	0,05	0,05
Ovos	0,10	0,20
Origem Vegetal		
Cereais	0,50	0,50
Hortaliças	0,50	0,50
Frutas	0,50	0,50

LIMITES MÁXIMOS DE TOLERÂNCIA DE CHUMBO EM ALIMENTOS

ALIMENTO	“IN NATURA” (mg/kg)	INDUSTRIALIZADO (mg/kg)
Específicos		
Óleos e Gorduras	--	0,10
Refrigerantes	--	0,20
Bebidas Alcoólicas	--	0,50
Açúcar (Sacarose)	--	2,00

Saturnismo por peixes do Rio Danúbio





CÁDMIO

FONTES DE EXPOSIÇÃO

Ocupacional

Processos de galvanoplastia, pigmento de tintas e plásticos, material de baterias Ni-Cd, refinação do zinco e outro minérios

Ambiental

Ar (Incineração do Lixo), Solos Agrícolas (Fertilizantes), Água, Cigarro (1-2 μg /cigarro)

Alimentos

**Mariscos (100 - 1000 μg /kg), Grãos (10-150 μg /kg),
Frutas (1 - 50 μg /kg)**



CÁDMIO

Intoxicações Agudas (1940 – 1950)

Cádmio Liberado de Vasilhames

(16 mg Cd/l de Bebida)

- ✓ Náuseas
- ✓ Vômitos
- ✓ Dores Abdominais



CÁDMIO

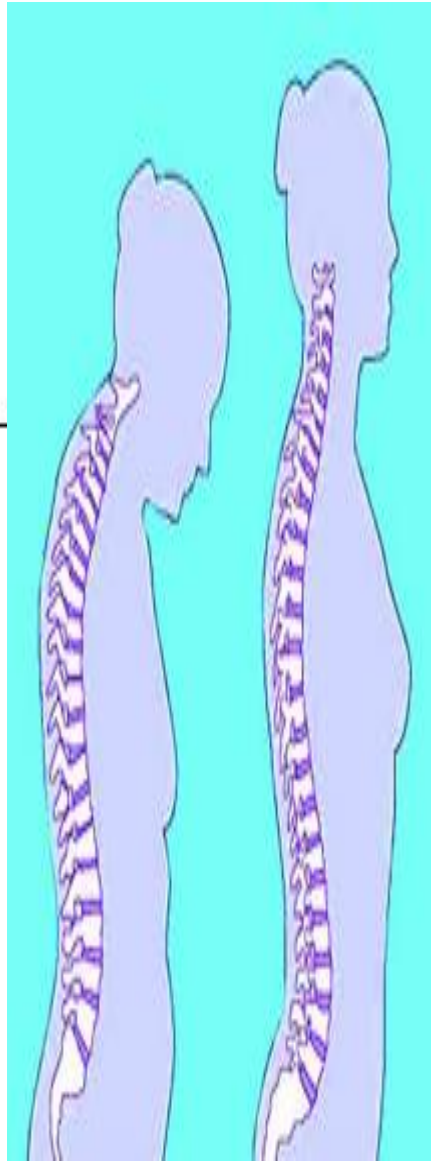
Doença “itai – itai” (Japão, 1936 – 1950)

**Síndrome Associada ao Sistema Ósseo e
Metabolismo do Cálcio**

- Aumento da Excreção de Cálcio
- Deformidades Ósseas Severas
- Dor nos Ossos, Osteomalácia e/ou Osteoporose

Contaminação Ambiental

Doença Itai-itai



Normal anatomy

Rickets



Kamioka – Cidade Fantasma

Doença Itai-itai



Mineração contaminando a água
Rio Jinzu - Japão



Osteomalácia e
Osteoporose
(deformidade e dor)

Doença Itai-itai

Arrozais contaminados por Cádmio

- ✓ Zinco - questões militares- cádmio (contaminante)
- ✓ Doença "ai ai" ou no japonês "itai-itai" ▶▶
Grito de dor de suas vítimas.
- ✓ 1930 e 1940: aumento do poder militarista Japonês
- ✓ Depois da segunda guerra , Noboru Hagino, médico local- exposição do arroz x resíduos oriundos da mina dotados de cádmio

Contaminação Ambiental dos Arrozais

Doença Itai-itai

“A mineradora só foi reconhecida como culpada pelo acidente ambiental em 1972 através de um Comitê de Saúde Governamental, sem a presença de Hagino, e foi condenada a pagar 2,3 bilhões de ienes aos 178 sobreviventes”

Mina Kamioka
Rio Jinzu - Japão



CÁDMIO

Doença “itai – itai” (Japão, 1936 – 1950)

Síndrome Renal

(140 – 260 μg Cd dieta/ dia durante 50 anos)

- **Degeneração das Células Tubulares**
- **Reação Inflamatória Intersticial**
- **Fibrose**
- **Proteinúria Tubular: β_2 -Microglobulina**
- **Aumento Progressivo da Creatinina Sérica**



EXPOSIÇÃO AO CÁDMIO

Dieta

Carnes, Peixes, Frutas	✓ 1 - 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Grãos	✓ 10 - 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Mariscos	✓ 100 - 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Ingestão Total Diária	✓ 10 - 40 $\mu\text{g}/\text{dia}$
-----------------------	------------------------------------

CÁDMIO

TOXICIDADE

Doença Pulmonar Crônica

Bronquite Crônica, Fibrose Progressiva dos Conduitos
Aéreos Inferiores, Enfisema Pulmonar

Nefrotoxicidade

- Proteinúria → Proteínas de ↓ PM
(Irreversível) Predominância β_2 - Microglobulina
- Aminoacidúria → Prolina
- Glicosúria

CÁDMIO

TOXICOCINÉTICA

Absorção

- ✓ Oral 5 - 8%
- ✓ > Absorção → Dietas com Deficiência de Cálcio, Ferro e Proteínas

Distribuição

- ✓ Transporte → Eritrócitos,
Metalotioneína
Albumina
- ✓ Armazenamento → Fígado e Rins
(50-75%)

CÁDMIO TOXICOCINÉTICA

Excreção

- ✓ Leite < 1 µg/kg
- ✓ Urina

$T_{\frac{1}{2}} \cong 30$ anos



CÁDMIO

TOXICIDADE

Efeitos no Sistema Esquelético

Dor nos Ossos, Osteoporose e/ou Osteomalácia

Hipertensão

Agente Etiológico da Hipertensão Essencial

Carcinogenicidade na exposição ocupacional

Carcinogênico do Grupo I (IARC)

- Câncer de Pulmão e Câncer de Próstata**

CÁDMIO

Padrões de Segurança

U.S. Federal and Drug Administration

Nível Irredutível

Utensílios de Cerâmica - 0,5 µg/ml

EPA – Drinking Water Standards

MCL - 0,005 mg/L

Limites Máximos de Tolerância (Brasil)

Alimento	LMT
Bebidas Alcoólicas Fermentadas	0,5 ppm
Bebidas Alcoólicas Fermentadas Destiladas	0,2 ppm
Refrescos e Refrigerantes	0,2 ppm
Sucos de Frutas e Xaropes Naturais	0,5 ppm
Outros Alimentos	1 ppm

Promotores

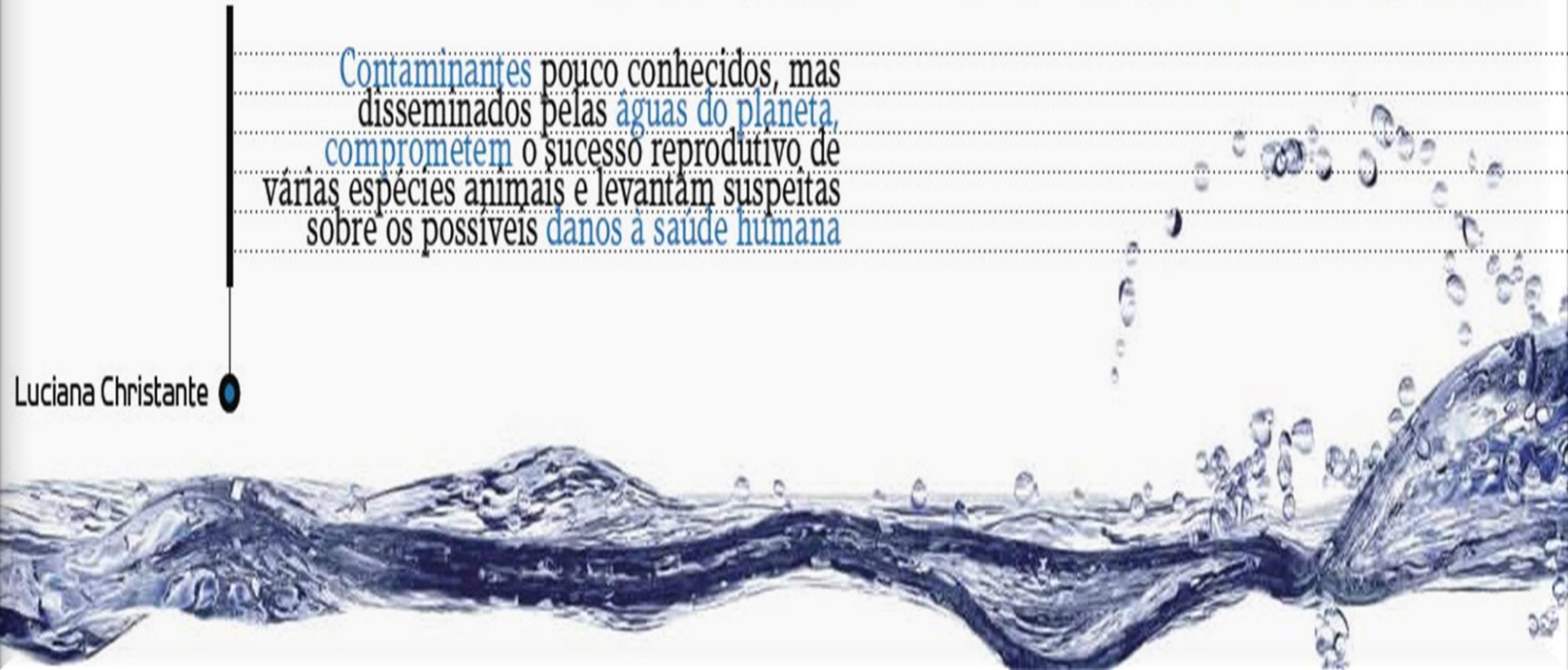


Carcinogênicos.....
Epigenéticos
presentes nos Alimentos

Descarga de hormônios

Contaminantes pouco conhecidos, mas disseminados pelas águas do planeta, comprometem o sucesso reprodutivo de várias espécies animais e levantam suspeitas sobre os possíveis danos à saúde humana

Luciana Christante ●



ESTILBENOS



**As filhas do
DES....exposição
intra-uterina ao
Diethylstilbestrol**

➤ **Puberdade**



Câncer vaginal



DIETILESTILBESTROL (EULEXIN®)

Estrógeno sintético usado em casos de ameaça de aborto ou trabalho de parto prematuro.

- Na prole feminina
- Adenocarcinoma vaginal
- Distúrbios menstruais
- Diminuição da fertilidade



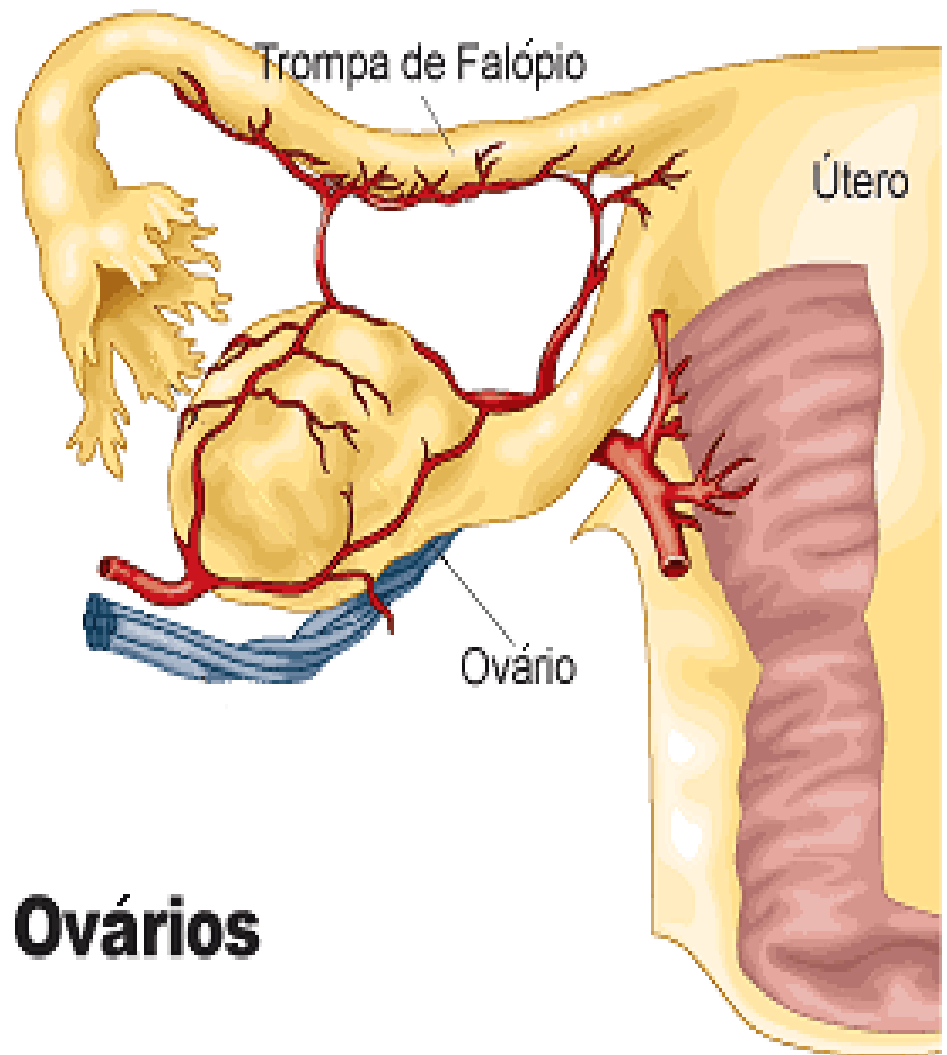
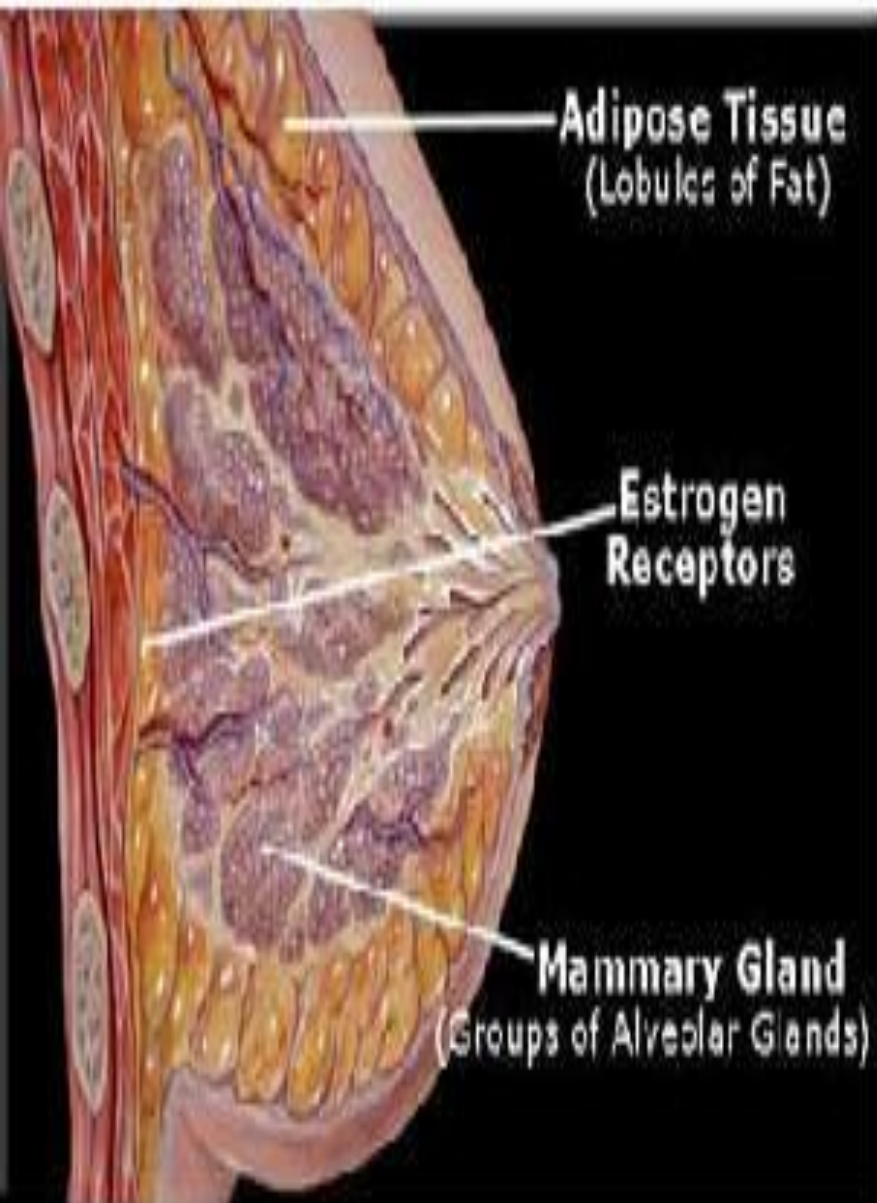
- Na prole masculina
- Cisto de epidídimo
- Criptorquidia, não descida do testículo
- Hipogonadismo

**ESTILBENOS como anabolizantes
nos bovinos, ovinos**

**Proibidos, até 2018.
Não recomendado em 2019...**

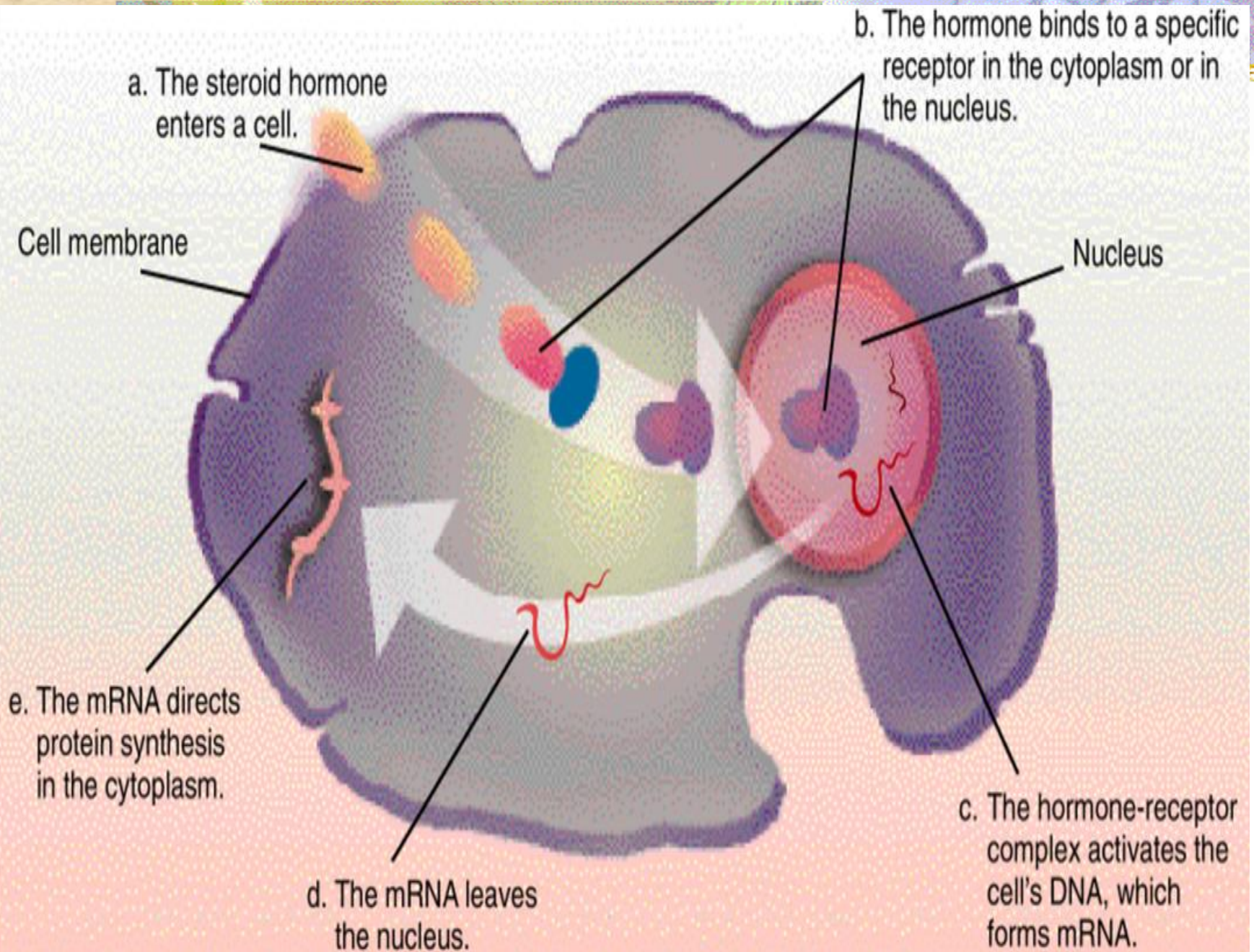
ANVISA , 2019

Dietilestilbestrol-DES



Hormônios Anabolizantes Estrogênicos e Androgênicos





Hormônios anabolizantes em animais

Carnes , Leite e Ovos

- **ESTRADIOL** - Hormônio estrogênico Bovino
 - ▶ **efeito anabolizante MODERADO**

- **TESTOSTERONA** - Hormônio androgênico Bovino
 - ▶ **efeito anabolizante FORTE**

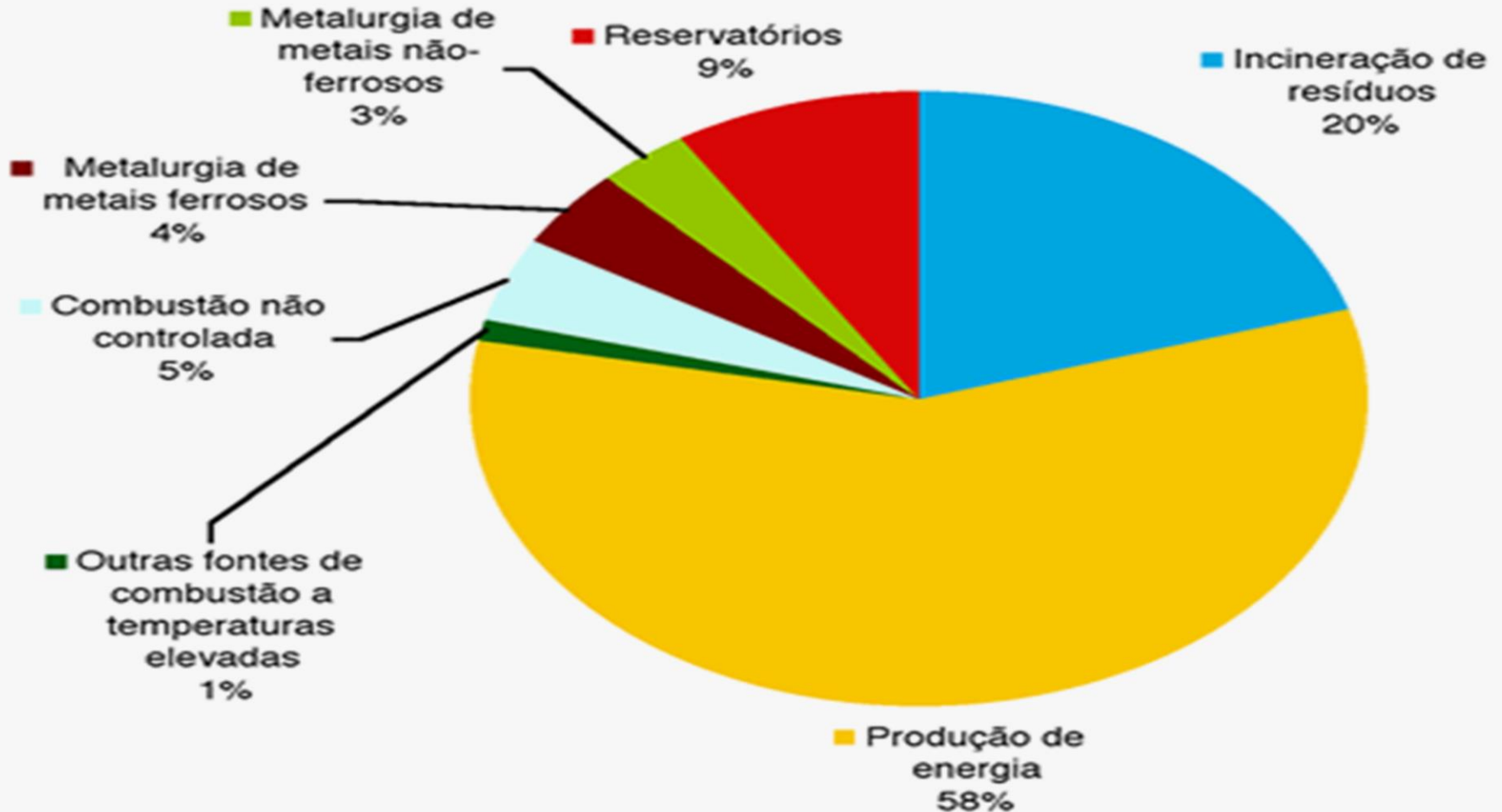
Contaminantes Residuais presentes nos Alimentos de ação Epigenética

***Dioxinas - ação estrogênica
Disruptor Endócrino***

***Migrantes de embalagens plásticas
Disruptores endócrinos***

Bifenilas polibromadas- ação estrogênica

Dioxina: contaminante de difícil controle e monitoramento



Dioxina ↻ Lipossolubilidade

leite, peixes, carne, ovos, azeite



Dioxinas: tempo de meia-vida ► 20 anos

Empresas na Bélgica (10), França (1) e Holanda (1)

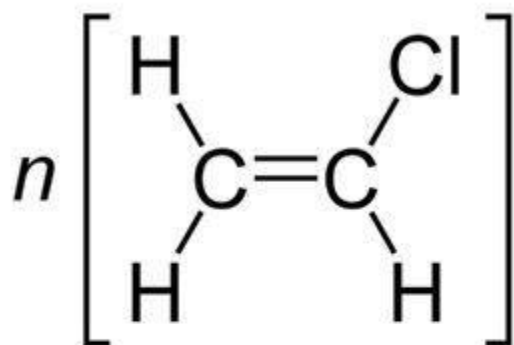
✓ Como medida de emergência a União Europeia: recolher os produtos do mercado

*Problemas na
reprodução e de
desenvolvimento, danos
ao sistema imunológico,
interfere nos hormônios
e causa câncer*

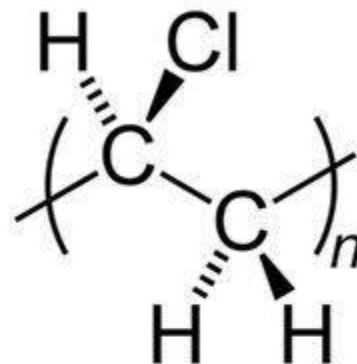
*Estabilidade química e
habilidade de ser
absorvida pelo tecido
gorduroso, onde ficam
armazenadas. Vida média
de 7 a 11 anos*



PVC (policloreto de polivinila)

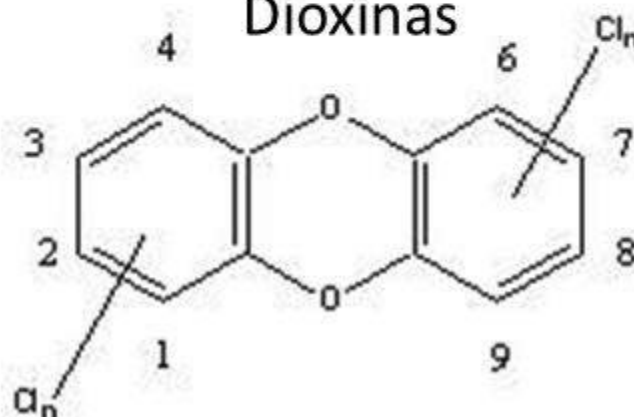


Cloreto de vinila



Queima
 O_2

Dioxinas



**Dioxina-Contaminação de Granja -Explosão provoca
vazamento de DIOXINA
em SEVESO da fábrica da ROCHE -1976**



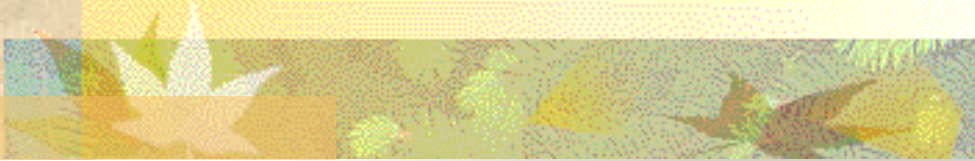
Migrantes de Embalagens plásticas

Monômeros de importância toxicológica	Cloreto de vinila (PVC), estireno, ácido tereftálico (PET), 1,3 butadieno, acrilonitrila
Contaminante Indireto	Limite no Brasil: 50 ppm ou 50 mg/Kg Determinação da migração total
Toxicidade	<p>Potencial estrogênico</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Epóxido de cloreto de vinila - 1ppm câncer de fígado, ríns , pulmão em ratos➤ Epóxido de acrilonitrila - 0,02 ppm➤ Epóxido de estireno- 0,25% no plástico

Fatores que aumentam a Migração

Contaminantes acidentais

Temperatura	Forno de Microondas
Acidez do Alimento	Ftalato de Dietil Hexila - DEHP Ftalato de Diisononila - DINP Ftalato de Benzil Butila - BBP Ftalato de dietila -DEP PET-Politereflato de Etileno
Gordura no alimento	Contato com o alimento



CÓDIGOS DE IDENTIFICACIÓN DE RESINAS DE PLÁSTICO

						
PETE PET	HDPE PEAD	PVC V	LDPE PELD	PP	PS	0 OTROS
POLIETILENO TEREFTALATO	POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD	POLICLORURO DE VINILO	POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD	POLIPROPILENO	POLIESTIRENO	OTROS

Comprobar el símbolo en el fondo del producto o en el etiquetado.

Productos plasticos MAS SEGUROS. 2, 4 y 5



Las botellas marcadas con el código (1. PET ó PETE). Polietileno de tereftalato. Se deben utilizar solamente una vez, en sucesivas veces podria desprender DEHP un ftalato toxico.

Plásticos que hay que evitar



PVC o Vinilo pueden contener ftalatos



Espuma de poliestireno



Puede contener Bisfenol A

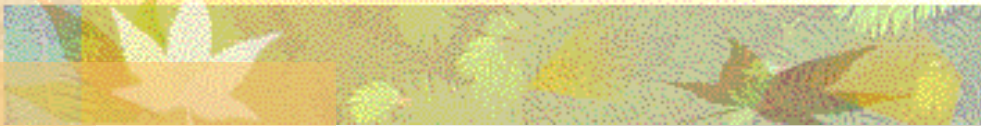
Bisfenol A é proibido em bico de mamadeiras



BPA

- Bisfenol A é disruptor endócrino
- Mimetiza estrogênio no organismo ↑↑ crianças do sexo masculino
 - Obesidade
 - Câncer de mama, rins , fígado em animais
- Compromete função cognitiva e comportamental em crianças
 - Disruptor sistema dopaminérgico em ratos → hiperlocomoção
 - Câncer de próstata em animais
 - Metilação do DNA
 - Chupetas , mordedores , brinquedos
 - Absorção por todas as vias
 - provável Carcinogênico humano





blogcriandomeninos

—◆— O perigo do —◆—
BISFENOLA

@anacris_nutri



Ftalatos em Alimentos

Risco Reprodutivo em Seres Humanos é considerado mínimo para a população em geral.

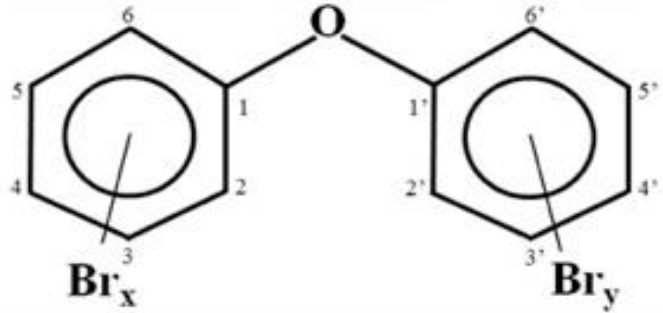
Recém-nascidos e crianças pequenas, devido a seus hábitos de levar objetos à boca, mastigá-los e mordê-los, sofrem exposições maiores aos ftalatos em uma época em que seu sistema reprodutor está se desenvolvendo e é vulnerável.



Secretaria de Vigilância em Saúde

Bifenilas Polibromadas

Estrutura Geral dos PBDEs



Eletrônicos



Plásticos



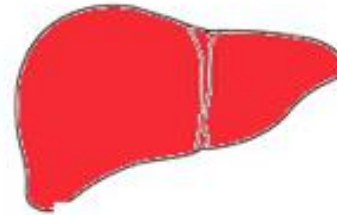
Papéis



Utensílios domésticos



Cérebro



Fígado



Testículo, ovário e sistema endócrino no geral



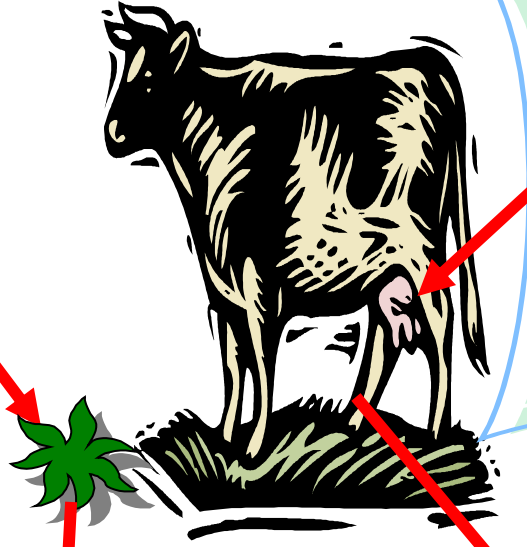
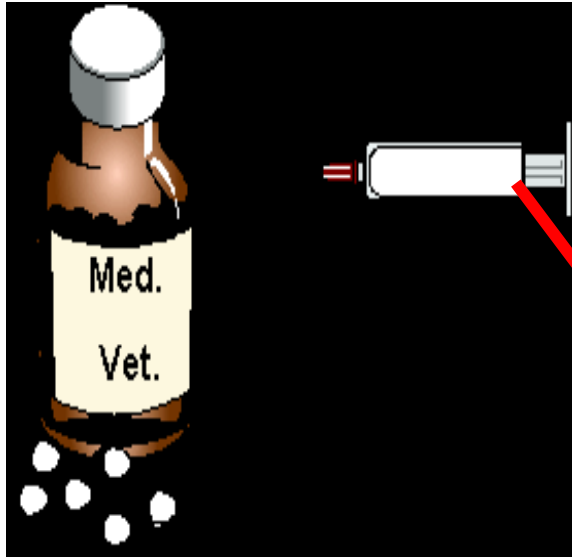
Leite Materno



Sangue

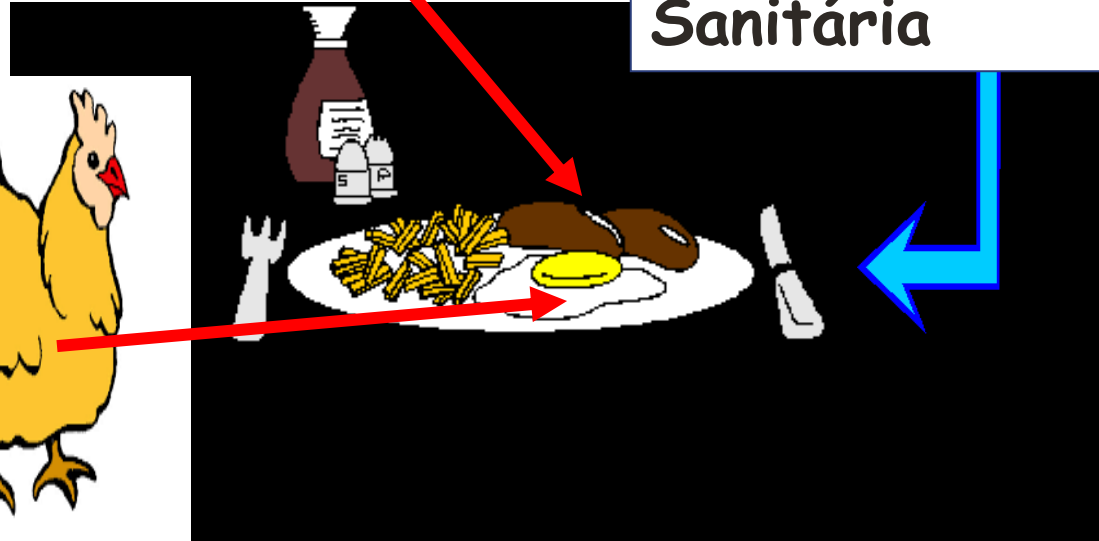
Resíduos de Medicamento Veterinário em Alimentos

Resíduos nos Alimentos

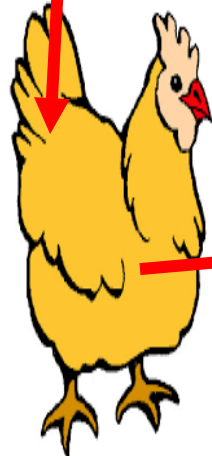


RAÇÃO com medicamento
► **promotor de crescimento**

Vigilância Sanitária



Boas Práticas de Uso de Medicamentos Veterinários





Promotores de Crescimento

Antibióticos e Sulfonamidas

- 5 a 20 mg/kg de Ração

Antitireoidianos

Tiroxina e Triiodotironina
↑Peso → Excessiva ingestão
retenção de água



Antagonistas β -adrenérgicos

Fenoterol, Salbutamol e Terbutalina

→ Anabolizante nos bovinos
ovinos e suínos

↓ Gordura

↑ Massa muscular

NUTRIENTES RELACIONADOS A PROMOÇÃO DE CÂNCER

Hidratos de Carbono

- ↑ Ingesta Calórica
- ↑ Incidência de Câncer
- ✓ ↑ câncer no Endométrio Uterino
- ✓ ↑ câncer na Vesícula Biliar

Lipídeos e ácidos biliares

- ↑ Carcinoma de Mama, Cólon e Próstata
- Fatores Desencadeantes**
- Geração de Radicais Livres (Lipoperóxidos)
 - **↑ Ácidos e Sais Biliares- Promotores no Câncer de Intestino**

NUTRIENTES RELACIONADOS A PROMOÇÃO DE CÂNCER

Ingesta de Fibras

- ▲ Fibra
- ▲ Trânsito Intestinal
- ▼ Absorção dos Carcinogênicos
- ▼ Tempo de contato com epitélio Intestinal
- * **Adsorvente Específico de Ácidos, Sais Biliares e Esteróides**

Água – Qualidade da Água

- **Nitrato**
- **Contaminantes Ambientais**
- **Metais**



LEGISLAÇÃO

Alimentos

Órgãos Reguladores

Food Drug Administration	– FDA
Food Agriculture Organization	– FAO
World Health Organization	– WHO

Órgãos Fiscalizadores

Food, Drug and Cosmetics Act	– FD&C –
FDA	
Food Drug Administration	– FDA

FAO / OMS – JECFA

Joint Expert Committee on Food Additives



LEGISLAÇÃO

Brasil

Órgão Regulamentador

ANVISA/CNNPA – Comissão Nacional de Normas
e Padrões para Alimentos do
Ministério da Saúde

Órgão Fiscalizador

ANVISA/DINAL – Divisão Nacional de Vigilância
Sanitária de Alimentos