

NOVOS CONCEITOS SOBRE NITRATOS E NITRITOS

NEW CONCEPTS ON NITRATES AND NITRITES

RUBISON OLIVO¹, LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO^{2*}

1. Farmacêutico-Bioquímico (UFSC), Doutor Ciência dos Alimentos (USP) e Pós-Doutorado, como Professor-Convitado no *Food Science Dpt. of Guelph State University* (Canadá). Foi Professor-Convitado no Curso de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos e Nutrição Experimental da USP (Cidade Universitária-SP); **2.** Médico, Cardiologista e Nutrólogo, coordenador de curso de pós-graduação lato sensu da Uningá-Centro Universitário Ingá, Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ e Fellow of the American College of Cardiology (FACC).

*Contato: Rua José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01423-000. sintoniagrupo@uol.com.br

Recebido em 10/09/2018. Aceito para publicação em 25/09/2018

RESUMO

Utilizados, principalmente, pela indústria de carnes, os nitratos e nitritos são os mais antigos e importantes aditivos alimentares. Com aplicações e funcionalidades amplas, esses componentes atuam como conservantes, antioxidantes e agentes de cor e sabor, além de promoverem estabilidade físico-química e microbiológica aos produtos. Empresas e consumidores, há anos, são beneficiados pela ação variada destes ingredientes. Se por um lado destacam-se as vantagens, por outro prevalece a polêmica, enraizada desde a década de 1970, de que nitratos e nitritos podem causar danos à saúde por, eventualmente, reagir com aminas secundárias das proteínas, formando, sob determinadas condições, nitrosaminas cancerígenas. Este argumento, no entanto, tem sido cientificamente contestado pela falta de confirmação. Nas duas últimas décadas, pesquisas têm mostrado que o fato de serem comumente encontrados na natureza tornam os nitratos e nitritos parte integral da fisiologia vegetal e animal. Desde então, estas substâncias passaram a ser reconhecidas como moléculas bioativas, indispensáveis nas funções fisiológicas e bioquímicas, com aplicações, inclusive, terapêuticas. Esta revisão apresenta novos conceitos sobre estes ingredientes que, mesmo enfrentando controvérsias, desempenham importante papel para a segurança alimentar e saúde humana.

PALAVRAS-CHAVE: Cura de Carne. Nitrato/Nitrito na Dieta. Segurança do Nitrito. Toxicologia de Nitrito em Produtos Cárneos..

ABSTRACT

Used mainly by the meat industry, nitrates and nitrites are the oldest and most important food additives. With wide applications and functionalities, these components act as preservatives, antioxidants and color and flavor agents, besides promoting physical-chemical and microbiological stability to the products. Companies and consumers, for years, are benefited by the varied action of these ingredients. If on the one hand the advantages are highlighted, on the other hand there is a controversy, rooted since the 1970s, that nitrates and nitrites can cause health damage, possibly reacting with

secondary amines of the proteins, forming, under certain conditions, carcinogenic nitrosamines. This argument, however, has been scientifically challenged by the lack of confirmation. In the last two decades, research has shown that being commonly found in nature makes nitrates and nitrites an integral part of plant and animal physiology. Since then, these substances have come to be recognized as bioactive molecules, indispensable in physiological and biochemical functions, with therapeutic applications. This review introduces new concepts about these ingredients that, while facing controversy, play an important role in food safety and human health.

KEYWORDS: Meat Curing. Dietary Nitrate/Nitrite. Nitrite Safety. Toxicology in Meat Products.

1. INTRODUÇÃO

Nitratos e nitritos estão entre os mais antigos, multifuncionais e importantes aditivos alimentares. Seu uso está relacionado à salga na conservação de carnes e peixes, que remonta a 3.000 a.C.^{1,2}. Parte da composição natural do sal, esses componentes ajudam a promover a cor, o sabor e o aroma característicos dos produtos cárneos curados e maturados. Historicamente, os nitratos e nitritos também contribuíram para o desenvolvimento de diversas civilizações, que, cientes de sua ação conservante, puderam se expandir comercialmente, ampliando a inter-relação de conhecimentos e culturas¹.

Além da relevância tecnológica e segurança alimentar, essas substâncias também são motivos de controvérsia. Hipóteses sugerem que seu consumo pode ser prejudicial à saúde humana, causando, principalmente, câncer gástrico. Isso se baseia no fato de que as aminas secundárias das proteínas podem reagir com o nitrito (NO₂), formando nitrosaminas, no caso de aquecimento e/ou pH ácido. Esse argumento começou a ser propagado no início da década de 1970, com o registro de casos de metahemoglobinemia

infantil, associados à ingestão de nitratos e nitritos inorgânicos presentes na água³.

Também conhecida como Síndrome do Bebê Azul, a metahemoglobinemia é causada pela presença de nitrito no sangue, capaz de oxidar a hemoglobina que, transformada, perde a capacidade de transportar oxigênio aos tecidos, causando anóxia^{1,4}. Um excesso de 10% a 20% de metahemoglobina nos eritrócitos é suficiente para provocar cianose, causadora da coloração azul-arroxeadada na pele. Esta desordem ocorre apenas em bebês com até 6 meses de idade, que não apresentam o sistema enzimático protetor NADH-citocromo-B5-redutase completamente desenvolvido¹.

Esse tema foi objeto do estudo de Lijinsky & Epstein (1970) – *Nitrosamines as Environmental Carcinogenes* (Nitrosaminas como agentes cancerígenos ambientais) –, publicado na revista *Nature*⁵ no período em que, além da preocupação com a poluição atmosférica por óxidos de nitrogênio (NO_x), foi identificada a formação de n-nitrosaminas na fumaça de cigarros e em alguns alimentos e bebidas (principalmente cervejas), aumentando os questionamentos sobre os possíveis impactos provocados por essas substâncias na saúde humana^{6,7,8}.

Essas descobertas geraram um debate crítico sobre nitratos e nitritos, envolvendo produtos cárneos curados. A discussão se acirrou em 1971, após descoberta da formação de nitrosaminas no bacon aquecido em fritura com temperatura acima de 130°C. Movimentos defendiam a proibição destes ingredientes em produtos cárneos^{6,7}, resultando na polêmica que repercute até os dias atuais^{8,9}.

Marcada pelo ativismo norte-americano, a década de 1970 foi responsável pela implantação de falsos conceitos, capazes de influenciar autoridades e órgãos mundiais de saúde e dietética. Muitas informações errôneas sobre alimentos e ingredientes foram amplamente disseminadas, sendo algumas mantidas até hoje com total veemência. Um dos maiores erros, provocado por este equívoco generalizado, relacionava-se ao consumo do ovo, quase banido dos supermercados. Associado, em 1973, ao aumento dos níveis de colesterol, este alimento reconquistou, após muitos anos de estudos e debates, seu reconhecido valor como fonte proteica¹⁰.

Assim como o ovo, as gorduras saturadas foram e ainda são associadas a problemas cardíacos, mesmo diante da crescente constatação científica que comprova o contrário, principalmente em relação às gorduras saturadas de cadeia média. Respeitáveis escritores médicos dedicam-se a derrubar esse mito, a exemplo do Dr. Joseph Mercola (americano), do Dr. Jason Fung (canadense) e do Dr. Aseem Malhotra (cardiologista inglês) e o Dr. Lair Ribeiro (cardiologista brasileiro), em suas respectivas publicações atualizadas^{11,12,13,14}.

As discussões iniciais sobre nitratos e nitritos deram origem a muitas pesquisas, muitas delas incentivadas por indústrias e governos. Isso gerou a base necessária para a introdução de mudanças, entre elas, a inclusão de alguns ingredientes nos processos de produção, com o objetivo de minimizar ou evitar a formação das n-nitrosaminas^{6,7,8}. Novos regulamentos foram introduzidos em muitos países, buscando, principalmente, aprimorar os métodos de obtenção de cervejas e adicionar inibidores de nitrosação em carnes processadas e curadas. O objetivo foi promover o equilíbrio entre os riscos toxicológicos e os benefícios desses componentes na preservação e segurança alimentar^{7,15}.

A descoberta de que o ácido ascórbico (vitamina C) é capaz de inibir de forma eficaz a formação de n-nitrosaminas em produtos cárneos curados¹⁶, em 1975, e que o α -tocoferol (vitamina E) também provoca esse efeito¹⁷, em 1996, contribuíram para que a ação inibitória do ácido ascórbico, do ácido eritórbito e seus sais (i.e., as várias formas de vitamina C), e do α -tocoferol (vitamina E) nas reações químicas que estimulam a formação de n-nitrosaminas^{18,19} se estabelecessem.

Atualmente, esses antioxidantes são utilizados nos processos industriais de carnes curadas e embutidos, sendo reconhecidos tanto por legislações internacionais, como o FDA (2018)²⁰ e o Codex Alimentarius (2018)²¹, como pela legislação brasileira²². Diversas meta-análises sobre alta ingestão de alimentos ricos em vitamina C confirmam que ela reduz a incidência de câncer colorretal e outros tipos^{18,23,24,25}.

Estas vitaminas também inibem de forma eficaz a presença de radicais livres, capazes de provocar estresse oxidativo nos sistemas biológicos (com ação antienvhecimento). Também atuam contra a oxidação lipídica e rancificação de alimentos²⁶, especialmente quando associadas aos nitratos e nitritos, que intensificam sua ação antioxidante, com base no princípio da teoria das barreiras (*hurdle tecnologia*)²⁷.

Essas descobertas, porém, não foram suficientes para derrubar a hipótese de que nitratos e nitritos podem comprometer a saúde^{6,7}, causando preocupação no público em geral^{8,9}. Com objetivo de esclarecer essa questão, inúmeros estudos epidemiológicos foram realizados, sem comprovar se de fato a ingestão de nitratos e nitritos provoca risco de câncer^{1,2,3,15,18,24,28,29,30}. Enquanto pesquisas promovidas desde a década de 1980 constatam que essas moléculas são essenciais para a saúde, trabalhos recentes esclarecem o papel desempenhado por elas nas funções fisiológicas homeostáticas do corpo humano^{7,31,32,33,34,35}.

Por si só, o nitrato (NO₃) não é capaz de reagir e conferir efeitos funcionais em produtos cárneos ou nos sistemas fisiológicos/biológicos. Primeiramente, ele precisa ser convertido, durante reação de redução, em

nitrito (NO_2) e depois em óxido nítrico (NO), ou vice-versa. Parte dessas transformações químicas são reversíveis, dependendo das necessidades e das condições do meio. Na década de 1980, a descoberta da via do óxido nítrico representou um avanço crucial para a medicina cardiovascular²⁴.

Em 1998, a descoberta de que a molécula de óxido nítrico é um importante agente de sinalização do sistema cardiovascular fez com que os cientistas Louis Iganarro, Roberto Furchgott e Ferid Murad conquistassem o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina. Anos antes, em 1992, a revista *Science*³⁶, em editorial, já tinha nomeado o NO a molécula do ano. Atualmente, ele é considerado a “molécula milagrosa”, devido a suas inúmeras ações fisiológicas, imprescindíveis para a homeostase²⁴.

Até a invenção da refrigeração, o principal método de conservação de carnes, aves e peixes era a cura pela salga⁷. Até hoje, porém, não foi desenvolvido um meio tão eficaz para a eliminação de esporos de *Clostridium botulinum*, resistentes ao aquecimento, mesmo sob ebulição²⁹. Antes da adoção do nitrito como agente de cura industrial, o botulismo era um sério problema associado ao consumo de carnes e embutidos¹.

Com base nessas e outras informações, inúmeras publicações^{1,3,4,7,15,23,24,29,31,37,38} sugerem que a eventual toxicidade provocada pelos nitratos e nitritos seja reavaliada, apoiadas, principalmente, nos benefícios que essas substâncias promovem à saúde.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão literária científica. Para o desenvolvimento do conteúdo e a obtenção do resultado alcançado foram utilizadas em pesquisa bibliográfica as palavras-chave: “meat curing”, “dietary nitrate/nitrite” e “nitrite safety/toxicology in meat products” em diferentes fontes de consultas bibliográficas internacionais, como artigos científicos, livros e anais de congressos, acessados principalmente nas plataformas Medline/PubMed e no ScienceDirect.com. Trata-se de uma abordagem abrangente, que apresenta a história, importância tecnológica, discussões sobre toxicidade, legislações e resultados dos ensaios biológicos, desde 1970, até as publicações mais recentes, muitas das quais apresentam novos conceitos fisiológicos e bioquímicos. O assunto é, portanto, caracterizado como importante, polêmico e atual.

3. DISCUSSÃO

Fontes de nitrito no corpo dos mamíferos

Pelos menos três origens ou fontes fisiológicas de nitrito no metabolismo de mamíferos são importantes e conhecidas. A primeira é endógena, obtida por meio da oxidação do radical óxido nítrico (NO) para nitrito (NO_2), sendo o NO produzido a partir do aminoácido L-

arginina, pela ação de enzimas NO-sintetases no endotélio vascular, cérebro e macrófagos. Essa produção enzimática ocorre com a transferência de cinco elétrons, exigindo a participação de L-arginina, outros substratos e cofatores, entre eles o oxigênio e o NADPH (dinucleotídeo de adenina e nicotinamida fosfato reduzida). Altamente reativo, o NO é uma molécula gasosa, rapidamente oxidada para nitrito e depois nitrato, de acordo com as necessidades fisiológicas. Essas reações são reversíveis em várias situações metabólicas^{24,29,39}.

A segunda fonte principal de nitrito é obtida no nitrato presente nos vegetais. Folhas verdes e tubérculos, como alface, espinafre, beterraba e aipo, além de algumas frutas, contêm altas concentrações de nitrato. Uma única porção destes vegetais é suficiente para se obter mais nitrato do que o endogenamente produzido pelas formas enzimáticas, no período de 24 horas, no organismo humano. Na cavidade oral, bactérias comensais anaeróbicas facultativas, encontradas principalmente nas criptas linguais, reduzem o nitrato para nitrito por meio da ação de suas enzimas nitrato-redutases. Esta via metabólica registra uma concentração de nitrito salivar 1.000 vezes superior a disponível no plasma sanguíneo. Quando engolido, uma parte do nitrito é prontamente protonada no estômago para ácido nitroso (HNO_2), por meio do ácido gástrico, sendo então decomposta para óxido nítrico e outros óxidos de nitrogênio^{24,29,39,40}.

A terceira fonte é a ingestão de outros alimentos e água. Entre eles, encontram-se os produtos cárneos curados, nos quais o nitrato e nitrito são tradicionalmente usados para diversas e importantes ações funcionais e de segurança alimentar. A água potável contém teor de nitrato variável, sendo na Europa regulamentado em até 50 mg de íon nitrato/litro (50 ppm) e nos Estados Unidos em 44 mg/litro (44 ppm)²³. Estes limites buscam prevenir uma possível ocorrência de meta-hemoglobinemia infantil²⁹.

Segundo vários autores, cerca de 80% a 87% do nitrato consumido diariamente por humanos é de origem vegetal (folhas verdes, tubérculos e frutas) e 14% proveniente da água. Essa informação é confirmada pela Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos^{7,23,41}. Os produtos cárneos, por sua vez, contribuem com cerca de 5% do total ingerido^{2,7,42}. Aplicações de fertilizantes na produção agrícola geralmente resultam em maior absorção de nitrogênio pelos vegetais, conferindo maior teor de nitrato^{4,7}.

Funcionalidades em Sistemas Cárneos

Reconhecidos como aditivos alimentares multifuncionais, os nitratos e nitritos desempenham pelo menos quatro funções importantes no sistema cárneo^{1,2,7,43,44}, sendo elas:

- **Efeito cor:** ação estabilizadora da cor vermelho-rósea atrativa de muitos produtos cárneos, devido à formação do pigmento nitrosomioglobina (em frescos) ou do nitrosohemocromo (em cozidos);
- **Efeito sabor:** ação como agente de sabor e do “bouquet” típicos e únicos dos produtos cárneos curados e maturados;
- **Efeito conservante:** ação bactericida ou de inibição ao crescimento de microrganismos patogênicos, notadamente contra o *Clostridium botulinum* e outros gram-positivos;
- **Efeito antioxidante:** ação inibitória aos processos físico-químicos e microbiológicos que induzem ao ranço oxidativo.

Reações de Cura e Maturação em Produtos Cárneos



Figura 1. Reações de cura em produtos cárneos. O nitrato é primeiramente convertido por redução ao Nitrito e depois em Óxido Nítrico. Este último reage com o átomo de Ferro da molécula do pigmento Heme e gera o pigmento Nitrosomioglobulina (em produtos resfriados) ou o pigmento Nitrosohemocromo (em produtos cozidos), ambos de cor rosa bastante estável e atrativa, típica dos produtos curados. **Fonte:** Olivo (2006)⁴⁴.

Assim como ocorre na fisiologia dos mamíferos, em sistemas cárneos, o nitrato (NO_3) não reage e confere efeitos funcionais. Necessita, a princípio, ser convertido por redução a nitrito (NO_2), depois em óxido nítrico (NO), que reage com o ferro da molécula do pigmento heme, gerando o pigmento nitrosomioglobina (em produtos resfriados) ou o nitrosohemocromo (em produtos cozidos). Esses pigmentos conferem a cor vermelho-rósea, bastante estável e atrativa, típica dos produtos curados e/ou maturados^{43,44}. As reações de cura em produtos cárneos são didaticamente apresentadas na Figura 1.

Etapas destas reações podem ser reversíveis em diferentes situações. Sua intensidade depende de algumas condições, incluindo a presença e ação de determinados microrganismos, agentes redutores naturais na carne (antioxidantes naturais/vitaminas), enzimas mitocondriais, antioxidantes adicionados, pH do meio, potencial de oxirredução, presença de ferro livre, tipo e forma de embalagem, pressão de oxigênio, tempo e temperatura de processamento, conservação e armazenamen- to^{15,19,27,43,44,45,46,47,48}.

A quantidade de nitrito inicialmente adicionada em produtos cárneos é depletada. Seu residual tende a ser zerado durante a vida de prateleira do produto^{46,48,49}. A velocidade da redução e o resíduo detectável em análise dependerá dos vários fatores acima citados, principalmente a temperatura do processamento, o tempo de vida do produto e as formas de preparo e cozimento doméstico, capazes de influenciar a quantidade de nitrito ingerido⁴⁸.

Nitratos e Nitritos e o Risco de Câncer

A relação estabelecida entre o consumo de nitratos e o risco de câncer, normalmente, é controversa. Diversos autores contestam essa hipótese, apoiados em estudos epidemiológicos que contradizem este argumento^{1,2,3,15,18,24,28,29,30,37}, acreditando que, quando analisados de forma criteriosa e científica, os trabalhos que condenam o uso de nitratos e nitritos se tornam discrepantes, inconsistentes e limitados.

Estudos realizados no passado baseavam-se em ensaios isolados, incompletos ou com evidências conflitantes, sendo amplamente divulgados pela mídia não científica, de modo opinativo e sensacionalista. Incontestáveis, seus resultados serviam como apoio para deliberações de órgãos governamentais legisladores⁷ e instituições responsáveis pelas diretrizes dietéticas e de saúde. Apoiados nessas teorias, posteriormente contestadas com fundamentos científicos, conselhos desatualizados mantêm os mesmos argumentos defendidos no passado, conquistando a credibilidade, inclusive, de acadêmicos de renomadas instituições. No entanto, recentes estudos epidemiológicos prospectivos^{23,25,50,51} reafirmam a inconsistência e os resultados inconclusivos ou dúbios de diversos destes trabalhos. Também reforçam a importância da mudança deste paradigma e da reconsideração da segurança dos nitratos e nitritos.

Entre os estudos sobre nitrito, nitratos e câncer, é possível destacar uma pesquisa promovida na década de 1980, sobre câncer no sistema linfático em ratos. Este projeto multidisciplinar, envolvendo o FDA, USDA, mídia, indústrias e academia, foi conduzido pelo Massachusetts Institute of Technology (MIT) e publicado pelo FDA, registrando a inexistência de uma demonstração clara sobre o consumo de nitrito de sódio e a incidência de câncer⁵².

Uma avaliação minuciosa sobre essa possível relação foi exigida, em 1982, pela Academia Nacional de Ciências, dos Estados Unidos. Coube ao FDA a responsabilidade de conduzir o National Toxicology Program (NTP)⁵³, realizando bioensaios com animais de laboratório. Concluídos na década de 1990, os resultados do NTP foram apresentados, em 2000, em painel científico, registrando a falta de evidências de carcinogenicidade induzida por nitrito. Esses dados estabeleceram a segurança da substância como ingrediente alimentar².

Em 1986, na Holanda, van-Loon et al (1998) investigaram a associação entre a ingestão de nitrato e nitrito e o risco de câncer gástrico, em estudo envolvendo 120.852 homens e mulheres, com idades entre 55 e 69 anos. Dados sobre consumos alimentares, tabagismo e outras covariáveis foram coletados em questionário auto administrado. Os autores relataram que não foi possível estabelecer uma relação positiva entre o consumo desses ingredientes e o risco sugerido⁵⁴.

Outros estudos epidemiológicos confirmaram que populações com dieta rica em vegetais e frutas apresentam risco reduzido para os tipos de câncer mais comuns, além de menor risco de doenças cardiovasculares²⁴. Hord et al (2009) reuniram os resultados de várias pesquisas epidemiológicas que não identificaram eventuais danos causados pelos nitratos e nitritos ao organismo, destacando, com isso, a importância do consumo alimentos ricos em vitamina C com a finalidade de inibir a formação de n-nitrosaminas²³.

Em revisão, Michaud et al (2009), por sua vez, apresentaram os resultados de vários estudos epidemiológicos que reforçam a importância da vitamina C, alimentar ou suplementada, como agente inibidor da formação de compostos n-nitrosos no sistema digestivo e em outros órgãos¹⁸. Uma meta-análise sobre dados alimentares de 73.118 mulheres de Shanghai, com idade entre 40 e 70 anos, realizada por Della-Valle et al (2014), não identificou a associação entre o consumo de nitrato e nitrito e a ocorrência de câncer colorretal, principalmente quando há uma alta ingestão de alimentos ricos em vitamina C²⁵.

Apoiados em artigos relevantes, publicados, até agosto de 2015, no banco de dados do Medline, Song et al (2015) promoveram uma meta-análise, incluindo 22 artigos e 49 estudos. Os resultados estatísticos sugerem a existência de uma baixa associação entre a ingestão de nitratos presentes em alimentos e o risco de câncer gástrico. O exagerado consumo de nitritos, no entanto, poderia aumentar esse risco, apesar de os autores não apresentarem confiabilidade absoluta dos resultados analisados, sugerindo a necessidade de realização de novos estudos prospectivos, com maior abrangência⁵⁰.

Na meta-análise de estudos epidemiológicos também publicados no Medline (49 estudos sobre nitrato e 51 sobre nitrito), correspondendo a 60.627 casos de diversos cânceres, Xie et al (2016) constataram que o consumo de nitrato foi inversamente relacionado ao risco de câncer gástrico. Também não foi estabelecida nenhuma relação significativa entre a ingestão de nitrato e nitrito e câncer de mama, de bexiga, colorretal, de esôfago, células renais, linfoma não-Hodgkin, de ovário e pâncreas⁵¹.

Curiosamente, essas evidências não são suficientes para encerrar a controvérsia provocada pelo tema. Ocasionalmente, novos estudos são publicados, gerando diferentes respostas. Herrmann et al (2015), por exemplo, estabeleceram uma correlação entre a formação de alguns compostos n-nitrosos e a quantidade de nitrito adicionado em linguças suínas cozidas. A formação de n-nitrosaminas, no entanto, foi inibida proporcionalmente pela quantidade de ácido eritórico adicionada. A presença do ferro livre também pode, potencialmente, reduzir este efeito positivo, de forma proporcional. Essas constatações levaram os autores deste estudo a concluir que diversos fatores podem e devem ser controlados durante a elaboração dos produtos, para prevenir essa formação indesejada¹⁹. Isso caracteriza a complexidade do assunto, já que diferentes circunstâncias estão envolvidas na eventual formação das nitrosaminas em produtos cárneos^{24,55} e no trato gastrointestinal⁹.

Alimentação Moderna e as Doenças Inflamatórias

Conceitos médicos atuais^{10,56,57,58} apontam que a crescente estatística de casos de câncer e outras doenças de origem imunológica e/ou inflamatórias são multifatoriais, decorrentes das mudanças de estilo de vida e dos hábitos alimentares adotados a partir da 3ª Revolução Industrial (Pós-Segunda Grande Guerra), que passou a valorizar o consumo exagerado de alimentos refinados e/ou modificados.

Identificados como antígenos pelo organismo, esses alimentos provocam inflamações e perda da homeostase. Entre eles, é possível destacar os óleos vegetais hidrogenados (excesso de ômega 6), açúcares e farináceos refinados (carboidratos desprovidos de fibras) e outros produtos derivados de grãos e cereais modificados geneticamente (GMO), associados ao consumo deficiente de gorduras saudáveis, além da contaminação por agrotóxicos e o desequilíbrio da flora gastrointestinal (disbiose)^{11,13}.

Outros fatores são preponderantes para a prevalência do câncer gástrico, como obesidade, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, baixo consumo de frutas/vegetais e, principalmente, a infecção pelo *Helicobacter pylori*². Desde 1970, o maior controle das infecções da mucosa estomacal

causadas pelo *H. pylori* tem contribuído com a redução nos índices de mortes provocadas pelo câncer de estômago no Japão e nos Estados Unidos⁵⁷. O óxido nítrico, por sua vez, é reconhecido pelo efeito protetor contra infecções gastrointestinais²⁹.

Em ampla e recente revisão, Kobayashi (2018) concluiu que os nitratos e nitritos podem agir de forma benéfica ou maléfica na etiologia do câncer gastrointestinal. Esses eventos, porém, dependem das reações fisiológicas do sistema digestivo, influenciadas por fatores dietéticos e ambientais, incluindo alimentos, acidez gástrica, flora microbiana e tempo médio de trânsito da digesta⁹. Reconhece-se que o baixo consumo de fibras e a disbiose contribuem para o crescimento e desenvolvimento de microrganismos oportunistas, que afetam a flora normal e prejudicam o funcionamento do sistema gastrointestinal⁵⁸.

Os diversos fatores dietéticos relacionados à ocorrência de câncer são extensivamente documentados na literatura, conforme contextualizado por Olivo (2006b)⁵⁹, ao mencionar, principalmente, o relatório do American Institute for Cancer Research Report (1997)⁶⁰. Há mais de 20 anos, este documento concluiu, após analisar mais de 3.000 citações, que o consumo regular de vegetais e frutas diminui fortemente o risco do desenvolvimento de diversos tipos de cânceres⁵⁹.

Nitrato Natural nos Vegetais

Alimentos naturais, principalmente os vegetais verdes, tubérculos e frutas, são ricos em nitrato. São, portanto, fontes significativas para a síntese endógena de nitrito e óxido nítrico no organismo humano e demais mamíferos^{1,2,7,23,30,42,61}, além de responsáveis por mais de 80% do nitrato ingerido, com efeitos benéficos para a saúde^{3,23,29,42}.

Alguns exemplos do teor de nitrato natural presente em vegetais cultivados, de acordo com as boas práticas agrícolas, são o espinafre, com 8.000 ppm, a alface, com 5.000 ppm, o aipo, com 4.200 ppm, e a beterraba, com 3.500 ppm^{1,3,4,7,30,42,62}. Em alguns casos esses valores são superiores aos limites legais estabelecidos pela legislação europeia, que correspondem a 2.000 ppm (“Regulation EC No 1.129/2011”), conforme discutido por Iammarino et al (2013)⁴, caracterizando um típico contrassenso entre o legal e o real.

A principal razão do elevado teor de nitrato de sódio em vegetais é sua participação, em sua forma NO₃, no ciclo do nitrogênio, para a síntese de aminoácidos e outros compostos de nitrogênio nas plantas^{29,63,64}, sendo absorvido pelo trato gastrointestinal^{1,23,62}. Sabidamente, a natureza fez com que a maioria dos vegetais que contêm consideráveis concentrações de nitratos também seja rica em antioxidantes (vitamina C, vitamina E e polifenóis), que previnem as indesejáveis reações químicas de n-nitrosação¹⁵.

Estudos indicam que dietas com níveis elevados de clorofila e fibras prontamente fermentáveis provocam pouco impacto negativo da carne e derivados no cólon. Também é possível que outros compostos biologicamente ativos, presentes em frutas, vegetais e grãos integrais, forneçam proteção, sem ignorar a influência da microbiota e das fibras na prevenção cancerígena. O relatório do American Institute for Cancer Research Report (1997), por sinal, reafirma os dados destas pesquisas.

Ingestão Diária de Nitrito

A maior porcentagem da ingestão diária de nitrito, ou seja, 93%, é originária da saliva, onde as bactérias comensais que vivem nas criptas da língua reduzem quimicamente o nitrato alimentar em nitrito^{2,7,40}. Os alimentos são fonte de cerca de 7% do nitrito¹, enquanto os produtos cárneos contribuem com cerca de 5% do total ingerido^{7,42}. Carnes processadas, portanto, não são fontes primárias da ingestão de nitratos e nitritos, sendo responsáveis por quantidade relativamente baixa sobre o total de nitrito ingerido diariamente⁷. Outros alimentos, como vegetais, cervejas e cereais, são mais importantes fontes de nitrato, nitrito e compostos n-nitrosos do que os produtos cárneos^{7,15,42}.

Nitrato em Carnes Frescas

A presença abundante em vegetais permite constatar que o nitrato de sódio pode também ser encontrado em carnes frescas não processadas (in natura)⁶⁵. Esse fato está bem documentado na literatura científica^{1,7,15,23,45,65}, sendo sua quantificação em carnes frescas muito variável, em função de diversos fatores endógenos e exógenos^{4,42}.

Teores de nitratos em carnes frescas variam entre 10 ppm a 36 ppm^{4,42,45,66}. Conforme sugerido por Iammarino & Taranto (2012)⁶⁶, em estudo encomendado para a legislação europeia (*Directive 95/2/EC*), os teores de até 30 ppm para carnes bovina e suína e de 40 ppm para carne equina devem ser considerados normais e legais. O nitrato e o nitrito também podem ser encontrados em outros alimentos de origem animal, como leite⁴ e ovos⁶⁵. Desta forma, sua presença em carnes frescas não deve ser considerada uma preocupação para a saúde dos consumidores^{4,65}.

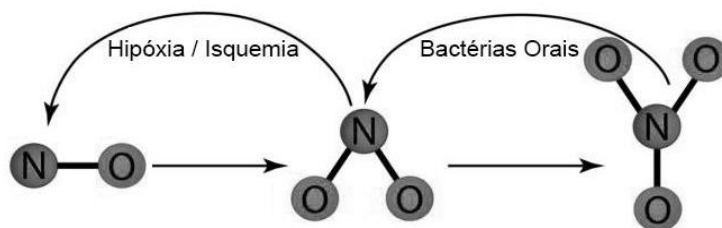
Este, por sinal, é um ponto que merece reflexão. Como a legislação brasileira não contempla o uso de nitratos e nitritos em carnes “in natura”, o serviço de inspeção e órgãos fiscalizadores de alguns estados têm penalizado indevidamente indústrias de carne bovina que apresentam esses teores fisiológicos de nitrato, em análises de amostras submetidas aos protocolos de controle de rotina. Trata-se de uma ação que demanda imediata atenção reparadora de legisladores e autoridades. Conforme Iammarino et al (2013)⁴, essa punição não é apropriada, considerando que esses

resíduos são naturais e não adicionados intencionalmente⁴.

Nitratos e Nitritos na Fisiologia Humana

Desde meados da década de 1980, pesquisas têm reafirmado que o nitrato e o nitrito são moléculas essenciais para a saúde. Trabalhos recentes vão além, oferecendo maior compreensão sobre o papel dessas substâncias nas funções fisiológicas homeostáticas no corpo humano^{7,29,31,32,33,34,35,38,67,68}. Essas informações científicas comprovam que se tratam de importantes compostos biológicos, que atuam como fontes metabólicas durante o ciclo natural do nitrogênio em plantas, na formação de proteínas^{15,63,64} e no metabolismo dos animais²⁸.

Em 1992, o óxido nítrico foi nomeado a molécula do ano pela revista *Science*³⁶. Em 1998, os cientistas Louis Ignarro, Roberto Furchgott e Ferid Murad conquistaram o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina, após descobrirem a importância desta molécula para as ações mediadoras do sistema endotelial e cardiovascular. O óxido nítrico (NO-) é um gás altamente reativo, a princípio considerado um radical livre tóxico. Essa molécula, porém, age como mediador e neurotransmissor na síntese enzimática e em diversas outras ações metabólicas^{29,31,68,69}, sendo atualmente considerada “milagrosa”²⁴.



	Óxido Nítrico (NO)	Nitrito (NO ₂ ⁻)	Nitrato (NO ₃ ⁻)
Níveis Sanguíneos	< 5nM	~250nM	~10,000nM
Meia vidas	0.002 seg	15-30min	4-6h

Figura 2. Vias Metabólicas do Óxido Nítrico, Nitrito e Nitrato em Humanos, com suas respectivas concentrações circulares e meias-vidas. O Óxido Nítrico é oxidado para Nitrito e depois para Nitrato. O Nitrato é reduzido de volta a Nitrito pelas bactérias comensais da boca e depois, quando sob condições hipóxicas e isquêmicas, ao Óxido Nítrico. **Fonte:** Blood & Power (2015)³².

A Figura 2, conforme proposto por Blood & Power (2015)³², representa, didaticamente, as vias metabólicas da síntese dinâmica entre o óxido nítrico, nitrito e nitrato no organismo dos animais. As mudanças entre essas moléculas são reversíveis e bastante dinâmicas, de acordo com as necessidades fisiológicas. Destaca também que a maior quantidade de nitrito circulante é sintetizada no endotélio a partir do óxido nítrico³².

O óxido nítrico atua nas funções endoteliais. Além de controlar o fluxo do sangue no músculo cardíaco, exerce efeitos cardiovasculares protetivos em outros

tecidos. Também é um eficaz vasodilatador para controle da pressão sanguínea^{29,31,68,69}. Promove trombólise, lipólise, desagregação de plaquetas; evita inflamações por interleucinas; reduz o estresse oxidativo, ao inibir a formação dos radicais livres (“ROS: reactive oxygen species”)^{31,38,40,67}; e contribui com a redução de triglicerídeos na corrente sanguínea⁶¹.

A produção normal de nitrito e óxido nítrico endógeno, portanto, previne efetivamente a ocorrência das doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, aterosclerose e acidente vascular encefálico^{30,31,33,38,61,70,71}. O óxido nítrico é considerado uma estratégia cardioprotetora, ao prevenir danos às mitocôndrias, nos casos de infarto agudo do miocárdio, e reduzir a injúria ou lesão letal provocadas pela isquemia/reperfusão³⁹.

São crescentes as pesquisas que confirmam a importância do nitrato e do nitrito para a saúde cardiovascular. Muitos medicamentos e suplementos para a prevenção e tratamento dessas doenças são fundamentados na função terapêutica destes agentes^{23,24,29,30,31,32,33,34,38,61,67}. Desta forma, a administração de nitratos e nitritos é uma opção terapêutica para pacientes que precisam de cardioproteção^{32,34,67}, contra a síndrome metabólica²⁴, assim como no tratamento e na melhora vascular de pacientes diabéticos, visando evitar as complicações

ulcerativas causadas pela neuropatia periférica diabética³⁵.

Sob a forma de óxido nítrico, essas substâncias atuam como eficazes mensageiros e neurotransmissores na regulação das funções celulares, neurológicas e respostas imunológicas^{63,64,69,72}. Estão presentes em grande

quantidade na saliva, nas secreções nasais, no sistema respiratório, digestivo e na superfície da pele, sendo efetivos protetores naturais do organismo contra infecções diversas^{1,15,29}. Agem na reparação de feridas¹, com potente ação contra as bactérias patogênicas das infecções gastrointestinais²³ e as causadoras da placa e da cárie dental²⁹. Também atuam na respiração mitocondrial, na mobilidade do sistema digestivo^{1,2}, na prevenção e no tratamento da osteoporose⁷³, na performance física^{29,30,69} e sexual⁶⁸. Com o ato da respiração, uma pequena porção desse gás segue para os pulmões, onde exercerá as imprescindíveis funções respiratórias, como vaso e broncodilatador⁷⁴.

Apresentam também ações fisiológicas preponderantes para o bom funcionamento do sistema reprodutor masculino⁷⁵ e feminino⁶⁸. Em determinados

períodos do ciclo sexual dos animais, a biodisponibilidade do nitrato e do nitrito será maior ou menor, possibilitando as múltiplas funções fisiológicas do óxido nítrico na dinâmica do sistema reprodutor feminino, incluindo a fertilidade (crescimento folicular e na ovulação, entre outras funções), e no desempenho sexual masculino⁶⁸ (ereção e virilidade do pênis)⁷⁵.

Atualmente, a biodisponibilidade dos nitratos e nitritos conquistou espaço na mídia⁷⁶, sustentada pela divulgação de que atletas, focados em obter melhor desempenho físico, estão ingerindo suplementos que os contenham, como fontes de óxido nítrico. A lenda da ingestão “de espinafre pelo Popeye” tem resultado na busca de maior performance. Outros consumidores fazem uso desses suplementos interessados em sua ação fisiológica idêntica ao Viagra®, ou seja, como inibidores da Phosphodiesterase type-5 (PDE-5) e pelo seu efeito vasodilatador⁷⁶.

Outras Considerações

Como o nitrito é formado metabolicamente na saliva, engoli-la juntamente com qualquer alimento deveria ser considerado um evento potencialmente cancerígeno? Conforme Sindelar & Milkowski (2011)², essa questão merece reflexão. Como 93% do nitrito ingerido provém de fontes metabólicas, considerar que a substância é causadora de câncer seria o mesmo que admitir que o ser humano possui uma grande falha de “design”. Na realidade, por atuar em sinergia com o meio ácido gastrointestinal contra patógenos, além das defesas da pele, dentes e gengivas e outras mucosas, o nitrito atende aos critérios necessários para ser considerado um elemento inato da imunologia¹.

Em relação às controvérsias, em 1990, o FDA aprovou a formulação de um creme dental (para dentes sensíveis) com até 5% (50.000 ppm) de nitrato de potássio, sendo este tipo de produto comercializado livremente em qualquer drogaria ou supermercado².

Clássicos e tradicionais, sopas e caldos são pratos de alto consumo, considerados nutritivos, sendo indicados, inclusive, para crianças e pessoas convalescentes. Em geral, são preparados com mistura de vegetais e carnes, visando um melhor benefício nutricional. Quando aquecidos, os minerais eletrostaticamente ativos da carne (como o ferro) ativam os minerais dos vegetais, favorecendo uma maior biodisponibilidade destes últimos. Comumente são preparados sob alta temperatura, por demasiado tempo, com a presença de boas concentrações de nitratos (dos vegetais), de aminas (das proteínas cárneas) e do ferro ativo que é pró-oxidante. Devido a essas condições, favoráveis para a formação de n-nitrosos, torna-se fácil supor que esses pratos são potencialmente tóxicos. Mas, é possível avaliar que isso não seja verdadeiro, com base de que os antioxidantes, presentes nos vegetais, inibem a formação das n-nitrosaminas. Esta última condição é

semelhante ao que ocorre na elaboração dos produtos cárneos curados, durante a adição dos antioxidantes utilizados pela indústria.

Certamente, os nitratos e nitritos devem ser considerados agentes da segurança alimentar por sua larga ação funcional, principalmente por sua eficácia no controle de agentes microbianos patógenos, a exemplo do *Clostridium botulinum*; sua ação inibitória da oxidação lipídica e formação dos metabólitos ranço-oxidativos tóxicos. Seu uso deve ainda ser considerado seguro, pois é minimamente esperado que as indústrias utilizem de forma apropriada e responsável os eficazes antioxidantes que inibem a formação das n-nitrosaminas.

Torna-se também difícil compreender que os nitratos e nitritos encontrados nos produtos cárneos sejam considerados vilões^{2,37}, quando seu uso para conservação é promovido há séculos. Historicamente, vários documentos revelam que desde o Império Romano (Século X) embutidos curados são consumidos⁷, constatando-se que, não há mais de 1.000 anos, essas substâncias são consumidas nos países europeus. Há, portanto, um forte indício da adaptação do organismo humano a esses ingredientes. Afinal, a adaptabilidade é um pré-requisito para a sobrevivência, sendo, geralmente, verdadeira para todos os sistemas biológicos¹².

A recente e ampla revisão de Kobayashi (2018) conclui que os compostos n-nitrosos, eventualmente formados, podem ou não causar câncer gastrointestinal, mas que esta etiologia depende de muitos outros fatores, como os dietéticos e os ambientais, incluindo os alimentos, acidez gástrica, flora microbiana e o tempo médio de trânsito da digesta⁹. Isso reforça nossa constatação, de que estamos tratando de um tema amplo e complexo. Por este motivo, os nitratos e os nitritos não deveriam, por si só, ser responsabilizados pela ocorrência de câncer.

É essencial que os futuros estudos sobre câncer de cólon, entre outros, apresentem delineamentos experimentais aprimorados, de acordo com padrões dietéticos normais. Deve-se também considerar as complexas variáveis dos padrões alimentares e dos diferentes hábitos humanos^{18,51,77}.

Alinhadas às diversas questões acima discutidas, muitas publicações científicas propõem ou sugerem a reconsideração da legislação referente à ocorrência natural e segura de nitratos em vários alimentos, valorizando seus potenciais benefícios à saúde^{1,3,4,7,9,15,23,29,31,36,38}. Também indicam que as preocupações de longa data sobre a toxicidade do nitrato e nitrito denotam ser exageradas e deveriam ser revistas^{15,24,38}. E há a necessidade da informação para que o público em geral seja corretamente conscientizado sobre a segurança e a importância desses ingredientes⁸.

4. CONCLUSÃO

A discutível formação de n-nitrosaminas carcinogênicas a partir da adição de nitratos e nitritos em produtos cárneos é um tema polêmico e, certamente, ainda será tratado com reserva pela comunidade científica e pelos órgãos legisladores e orientadores dietéticos. No entanto, confirmações científicas sólidas destacam que essas moléculas estão disponíveis de forma natural em alimentos, contribuindo, quando consumidas, para a homeostase fisiológica e bioquímica. Também é bem estabelecido o fato de que modernas tecnologias de produção podem, de forma eficaz, amenizar ou inibir a formação de metabólitos indesejáveis, sendo sua eventual geração ou consequências de natureza complexa e não apenas restritas aos produtos cárneos. Portanto, a utilização racional desses ingredientes pela indústria, indiscutivelmente, gera mais benefícios do que malefícios à segurança alimentar e à saúde dos consumidores. Somente a conscientização poderá diminuir a preocupação gerada há algumas décadas, contribuindo para a melhor aceitação desses componentes pelas autoridades e, conseqüentemente, pelo público em geral.

REFERÊNCIAS

- [01] Archer DL. Evidence that ingested nitrate and nitrite are beneficial to health. *Journal Food Protection*. 2002; 65(5):872-875.
- [02] Sindelar JJ, Milkowski AL. Sodium nitrite in processed meat and poultry meats: a review of curing and examining the risk/benefit of its use. *American Meat Science Association (AMS), White Paper Series*. 2011; 3:1-11.
- [03] Gangolli SD, Brandt PA van den, Feron VJ, Janzowsky C, Koeman JH, Speijers GJA, Spiegelhalter B, Walker R, Wishnok JS. Nitrate, nitrite and N-nitroso compounds. *European Journal of Pharmacology Environmental Toxicology and Pharmacology*. 1994; S292:1-38.
- [04] Iammarino M, Taranto AD, Cristino M. Endogenous levels of nitrites and nitrates in wide consumption foodstuffs: Results of five years of official controls and monitoring. *Food Chemistry*. 2013; 140:763-771.
- [05] Lijinsky W, Epstein SS. Nitrosamines are environmental carcinogens. *Nature*. 1970; 225:21-23.
- [06] Cassens RG. Nitrite-cured meats. A food safety issue in perspective. *Food & Nutrition Press, Trumbull, Connecticut-USA*, 1990. p.3-36.
- [07] Sindelar JJ, Milkowski AL. Human safety controversies surrounding nitrate and nitrite in the diet. *Nitric Oxide*. 2012; 26:259-266.
- [08] Bedale W, Sindelar JJ, Milkowski AL. Dietary nitrate and nitrite: Benefits, risks, and evolving perceptions. *Meat Science*. 2016; 120:85-92.
- [09] Kobayashi J. Effect of diet and gut environment on the gastrointestinal formation of N-nitroso compounds: A review. *Nitric Oxide*. 2018; 28(73):66-73.
- [10] Ribeiro LGT, Olivo R. Ovo – ingerir ou não ingerir. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. 2016; 17(1):7-13.
- [11] Mercola J. Fat for fuel. Hay House Inc., 2017. 340p.
- [12] Fung J. The diabetes code. Greystone Books Ltd., 2018. 265p.
- [13] Malhotra A, O'Neill D. The pioppi diet. Penguin Random House UK, 2017. 364p.
- [14] Ribeiro, LGT. A verdade científica sobre um superalimento funcional denominado óleo de coco. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. 2017; 18(3):109-117.
- [15] Bryan NS, Alexander DD, Coughlin JR, Milkowski AL, Boffetta, P. Ingested nitrate, nitrite, and stomach cancer risk: an updated review. *Food and Chemical Toxicology*. 2012; 50:3646-3665.
- [16] Mirvish SS. Blocking the formation of N-nitroso compounds with ascorbic acid in vitro and in vivo. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1975; 258:175-180.
- [17] Mirvish SS. Inhibition by vitamin C and E of in vivo nitrosation and vitamin C occurrence in the stomach. *European Journal of Cancer Prevention*. 1996; 5(1):131-136.
- [18] Michaud DS, Holick CN, Batchelor TT, Giovannucci E, Hunter DJ. Prospective study of meat intake and dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines and risk of adult glioma. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2009; 90(3):570-577.
- [19] Herrmann SS, Granby K, Duedahl-Olesen L. Formation and mitigation of N-nitrosamines in nitrite preserved cooked sausages. *Food Chemistry*. 2015; 174:516-526.
- [20] FDA. Substances Added to Food revised in 2018. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=FoodSubstances>. Acesso em: 15 de maio de 2018.
- [21] Codex Alimentarius. General Standard for Food Additives revised in 2018. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Health Organization (WHO). Disponível em: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/gsa/en/>. Acesso em: 15 de maio de 2018.
- [22] Brasil. Instrução Normativa Nº. 51 de 2003. Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal (DIPOA), Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA), Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), Brasília, 2003.
- [23] Hord NG, Tang Y, Bryan NS. Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2009; 90(1):1-10.
- [24] Tang Y, Jiang H, Bryan NS. Nitrite and nitrate: cardiovascular risk-benefit and metabolic effect. *Current Opinion in Lipidology*. 2011; 22:11-15.
- [25] Della-Valle CT, Xiao Q, Yang G, Shu XO, Aschebrook-Kilfoy B, Zheng W, Li HL, Ji BT, Rothman N, Chow WH, Gao YT, Ward MH. Dietary nitrate and nitrite intake and risk of colorectal cancer in the Shanghai women's health study. *International Journal of Cancer*. 2014; 134(12):2917-2926.
- [26] Olivo R. Carne PSE em aves. São Paulo (Tese para obtenção do grau de Doutor, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP). 1999. 97p.
- [27] Majou D, Christeans S. Mechanisms of the bactericidal effects of nitrate and nitrite in cured meats. *Meat Science*, 2018; 145:273-284.

- [28] Eichholzer M, Gutzwiller F. Dietary nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Nutrition Reviews*. 1998; 56(4):95-105.
- [29] Gilchrist M, Winyard PG, Benjamin N. Dietary nitrate – Good or bad? *Nitric Oxide*, 2010; 22:104-109.
- [30] Lidder S, Webb AJ. Vascular effects of dietary nitrate (as found in green leafy vegetables and beetroot) via the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012; 75(3):677-696.
- [31] Omar SA, Webb AJ, Lundberg JO, Weitzberg E. Therapeutic effects of inorganic nitrate and nitrite in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of Internal Medicine*. 2015; 279:315-336.
- [32] Blood AB, Power, GG. Nitrite: on the journey from toxin to therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, 2015; 54(3):221-223.
- [33] D’el-Rei J, Cunha AR, Trindade M, Neves MF. Beneficial effects of dietary nitrate on endothelial function and blood pressure levels. *International Journal of Hypertension*, 2016, Article ID 6791519, 6p.
- [34] Totzeck M, Hendgen-Cotta UB, Rassaf T. Nitrite-nitric oxide signaling and cardioprotection. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017; 982:335-346.
- [35] Walton DM, Minton SD, Cook, AD. The potential of transdermal nitric oxide treatment for diabetic peripheral neuropathy and diabetic foot ulcers. *Diabetes Metabolic Syndrome Clinical Research & Reviews*, (no prelo), 2018.
- [36] Koshland DEJ. Editorial: The molecule of the year. *Science*, 1992; 258:1861.
- [37] Milkowski A, Garg HK, Coughlin JR, Bryan NS. Nutritional epidemiology in the context of nitric oxide biology: A risk-benefit evaluation for dietary nitrite and nitrate. *Nitric Oxide*. 2010; 22:110-119.
- [38] Machha A, Schechter AN. Dietary nitrite and nitrate: a review of potential mechanisms of cardiovascular benefits. *European Journal of Nutrition*, 2011; 50(5):293-303.
- [39] Rassaf T, Ferdinandy P, Schulz R. Nitrite in organ protection. *British Journal of Pharmacology*. 2014; 171(1):1-11.
- [40] Pannala AS, Mani AR, Spencer JPE, Skinner V, Bruckdorfer KR, Moore KP, Rice-Evans A. The effect of dietary nitrate on salivary, plasma, and urinary nitrate metabolism in humans. *Free Radical Biology & Medicine*, 2003; 34(5):576-584.
- [41] National Academy of Sciences. The health effects of nitrate, nitrite and n-nitroso compounds. The National Academies Press, Washington, DC, 1981.
- [42] Hsu J, Arcot J, Lee NA. Nitrate and nitrite quantification from cured meat and vegetables and their estimated dietary intake in Australians. *Food Chemistry*. 2009; 115:334-339.
- [43] Olivo R. O Mundo do Frango: cadeia produtiva da carne de frango. Editado por Rubison Olivo, Criciúma-SC: Ed. do Autor, 2006a. 680p.
- [44] Olivo R. Defeito róseo em carnes brancas cozidas. In: O Mundo do Frango: cadeia produtiva da carne de frango. Editado por Rubison Olivo, Criciúma-SC: Ed. do Autor, 2006c. p.503-514.
- [45] Ahn DU, Maurer AJ. Concentration of nitrate and nitrite in raw turkey breast meat and the microbial conversion of added nitrate to nitrite in tumbled turkey breast meat. *Poultry Science*. 1987; 66:1957-1960.
- [46] Ahn DU, Maurer AJ. Effects of added pigments, salt, and phosphate on color, extractable pigment, total pigment, and oxidation-reduction potential in turkey breast meat. *Poultry Science*. 1989; 88:1088-1099.
- [47] Cornforth DP, Rabovitser JK, Ahuja S, Wagner JC, Hanson R, Cummings B, Chudnovsky Y. Carbon monoxide, nitric oxide, and nitrogen dioxide levels in gas ovens related to surface pinkening of cooked beef and turkey. *Journal of Agricultural Food Chemistry*. 1998; 46:255-261.
- [48] Christiansen LN, Tompkin RB, Shaparis AB, Kueper TV, Johnston RW, Kautter DA, Kolari OJ. Effect of sodium nitrite on toxin production by *Clostridium botulinum* in bacon. *Applied Microbiology*. 1974; 27(4):733-737.
- [49] Merino L, Darnerud PO, Toldrá F, Ilbäck NG. Time-dependent depletion of nitrite in pork/beef and chicken meat products and its effect on nitrite intake estimation. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*. 2016; 33(2):186-192.
- [50] 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):9872-9875.
- [51] Xie L, Mo M, Jia HX, Liang F, Yuan J, Zhu J. Association between dietary nitrate and nitrite intake and site-specific cancer risk: evidence from observational studies. *Oncotarget*. 2016; 7(35):56915-56932.
- [52] FDA – Food and Drug Administration. Interagency Working Group on Nitrite Research (U.S.) and United States. Food and Drug Administration, Report of the interagency working group on nitrite research. Washington, DC, 1980.
- [53] NTP - National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of sodium nitrite (CAS NO. 7632-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). NIH Publication No. 01-3954. NTP Technical Reports Subcommittee. 2001; 495:7–273.
- [54] Van Loon AJ, Botterweck AA, Goldbohm RA, Brants HA, Van Klaveren JD, van den BRANDT PA. Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *British Journal of Cancer*. 1998; 78(1):129-135.
- [55] Olivo R. Novas considerações científicas sobre nitratos e nitritos. *CarneTec, Marketing & Technology Group Inc*. 2018; 25(2):34-38.
- [56] Fung J, Moore J. The complete guide to fasting. Victory Belt Publishing, Las Vegas, 2016. 304p.
- [57] Nishi M. Lifestyle and cancer after the Second World War in Japan. *Journal of Tumor*, 2014; 2(8):197-201.
- [58] Hiippala K, Jouhten H, Roncainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, Satokari R. The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation. *Nutrients*. 2018; 10(988):1-23.
- [59] Olivo R. Carne, cultura e saúde. In: O Mundo do Frango: cadeia produtiva da carne de frango. Editado por Rubison Olivo, Criciúma-SC: Ed. do Autor, 2006b. p.665-680.
- [60] American Institute for Cancer Research. Food nutrition and the prevention of cancer: a global perspective, 1997. Washington, DC: 1997. (Disponível em *Nutrition*. 1999; 15(6):523-526).
- [61] Zand J, Lanza F, Garg HK, Bryan NS. All-natural nitrite and nitrate containing dietary supplement promotes nitric oxide production and reduces triglycerides in humans. *Nutrition Research*. 2011; 31:262-269.

- [62] Nabrzycki M, Gajewska R. The content of nitrates and nitrites in fruits, vegetables and other foodstuffs. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*. 1994; 45(3):167-180.
- [63] Voet D, Voet JG. *Biochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2ª. Ed., 1995, 1361p.
- [64] Lehninger AL. *Lehninger princípios de bioquímica*/Nelson, D.L., Cox, M.M., 3ª ed., São Paulo: Sarvier, 2002. 975p.
- [65] Cockburn A, Brambilla G, Fernández ML, Arcela D, Bordajandi LR, Cottrill B, Van Peteghem C, Dorne JL. Nitrite in feed: from animal health to human health. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2013; 270:209-217.
- [66] Iammarino M, Taranto AD. Nitrite and nitrate in fresh meats: a contribution to the estimation of admissible maximum limits to introduce in directive 95/2/EC. *International Journal of Food Science & Technology*. 2012; 47:1852-1858.
- [67] Sindler AL, De Van AE, Fleenor BS, Seals DR Inorganic nitrite supplementation for healthy arterial aging. *Journal of Applied Physiology*. 2014; 116:463-477.
- [68] Basini G, Grasselli F. Nitric oxide in follicle development and oocyte competence. *Reproduction*, 2015; 150(1):R1-R9.
- [69] Maiorana A, O'driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Medicine*. 2003; 33(14):1013-1035.
- [70] Bryan NS, Calvert JW, Elrod JW, Gundewar S, Ji SY, Lefer DJ. Effects of dietary nitrite and nitrate on myocardial ischemia/ reperfusion injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007; 104:19144-19149.
- [71] Hunault CC, van Velzena AG, Sips A, Schothorst RC, Meulenbelt J. Bioavailability of sodium nitrite from an aqueous solution in healthy adults. *Toxicology Letters*. 2009; 190:48-53.
- [72] Bryan NS, Hord NG. Dietary nitrates and nitrites: The physiological context for potential health benefits. In: *Food, Nutrition and the Nitric Oxide Pathway: Biochemistry and Bioactivity*. Edited by Bryan NS, Ed. DESTech Publications Inc., Lancaster PA. 2010. 238p.
- [73] Hamilton CJ, Reid LS, Jamal SA. Organic nitrates for osteoporosis: an update. *BoneKEy Reports*. 2013; 259:1-5.
- [74] MERCOLA J. Como o método de respiração buteyko pode melhorar sua saúde e condição física. Disponível em: <https://portuguese.mercola.com/sites/articles/archive/2016/12/01/metodo-respiracao-buteyko.aspx>. Acesso em: 17 de agosto de 2018.
- [75] Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacology & Therapeutics*, 2005; 106(2):233-266.
- [76] Virgo Publishing, *Copyright 2014*: Journal of the International Society of Sports Nutrition, EPub (posted: on 29/June/2010 e publicado por Natural Products Insider. Disponível em <http://www.naturalproductsinsider.com>. Acesso em: 02 julho de 2014.
- [77] Turner ND, Lloyd SK. Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. *Experimental Biology and Medicine*. 2017; 242(8):813-839.