

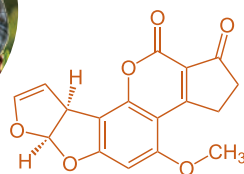
Toxicologia Alimentar

Coordenação:

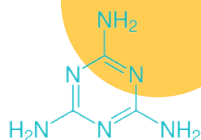
Ricardo Jorge Dinis-Oliveira

Nuno Guerreiro Oliveira

Félix Carvalho



Prefácio de:
Helder Mota Filipe



ÍNDICE

| | |
|---|------|
| AUTORES | VII |
| PREFÁCIO | XV |
| <i>Helder Mota Filipe</i> | |
| SIGLAS E ACRÓNIMOS | XVII |
| 1. INTRODUÇÃO À TOXICOLOGIA ALIMENTAR | 1 |
| <i>Nuno Guerreiro Oliveira, Ricardo Jorge Dinis-Oliveira, Félix Carvalho</i> | |
| PARTE I AGENTES TÓXICOS ALIMENTARES | |
| 2. FITOTOXINAS | 12 |
| <i>Andreia P. Oliveira, Nelson G. M. Gomes</i> | |
| 3. BACTERIOTOXINAS | 33 |
| <i>Ana R. Freitas, Carla Novais, Patrícia Antunes</i> | |
| 4. MICOTOXINAS | 48 |
| <i>João Guilherme Costa, Nuno Guerreiro Oliveira, Maria João Silva, Ana Sofia Fernandes</i> | |
| 5. TOXINAS MARINHAS | 63 |
| <i>Susana Margarida Rodrigues, Alexandre Campos, Pedro Reis Costa</i> | |
| 6. PRIÕES E DOENÇAS PRIÓNICAS | 77 |
| <i>Carla Miranda</i> | |
| 7. METAIS E METALÓIDES | 89 |
| <i>Vera M. Costa, Félix Carvalho, Vítor Seabra</i> | |
| 8. HIDROCARBONETOS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS E AMINAS AROMÁTICAS HETEROCÍCLICAS | 107 |
| <i>Susana Nunes Silva, Bruno Costa Gomes, José Rueff, António Sebastião Rodrigues</i> | |
| 9. HIDROCARBONETOS HALOGENADOS | 119 |
| <i>Maria Paula Duarte, Rita Manguinhas, Nuno Guerreiro Oliveira</i> | |
| 10. ACRILAMIDA | 133 |
| <i>Nuno Guerreiro Oliveira, Susana Bandarra, Marta Pingarilho, José Rueff</i> | |
| 11. PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO LIPÍDICA | 146 |
| <i>Bernardo Brito Palma, Nuno Guerreiro Oliveira, Matilde Castro, Ana Sofia Fernandes</i> | |
| 12. COMPOSTOS N-NITROSO | 156 |
| <i>Juliana Faria, Ricardo Jorge Dinis-Oliveira, Joana Barbosa</i> | |

| | |
|---|------------|
| 13. RESÍDUOS DE MATERIAIS DE EMBALAGENS..... | 168 |
| <i>Vanessa Teixeira, Daniel José Barbosa</i> | |
| 14. PROMOTORES DE CRESCIMENTO ANIMAL..... | 181 |
| <i>Maria Eduardo Figueira, Jorge Barbosa</i> | |
| 15. PESTICIDAS..... | 192 |
| <i>Renata Silva, Ana Rita Monteiro, Ricardo Jorge Dinis-Oliveira, Félix Carvalho</i> | |
| PARTE II REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE AOS ALIMENTOS | |
| 16. HIPERSENSIBILIDADE IMUNOLÓGICA OU ALÉRGICA..... | 208 |
| <i>Inês Pádua, Sandra Leal</i> | |
| 17. HIPERSENSIBILIDADE NÃO IMUNOLÓGICA OU NÃO ALÉRGICA OU INTOLERÂNCIA..... | 218 |
| <i>Sandra Leal, Inês Pádua</i> | |
| PARTE III DESAFIOS, PROBLEMÁTICAS E OPORTUNIDADES EM TOXICOLOGIA ALIMENTAR | |
| 18. ADITIVOS ALIMENTARES E QUESTÕES DE SEGURANÇA..... | 230 |
| <i>Diana Dias da Silva, David Miranda</i> | |
| 19. PAPEL DO MICROBIOMA NA TOXICOLOGIA ALIMENTAR..... | 249 |
| <i>Fernando Remião, Renata Silva, Helena Carmo</i> | |
| 20. INTERAÇÕES ALIMENTO-FÁRMACO..... | 260 |
| <i>Maria G. Campos, Carolina Bento, Joana Gante, Ana Paula Leite</i> | |
| 21. ALIMENTOS GENETICAMENTE MODIFICADOS | 273 |
| <i>Maria Henriques Ribeiro</i> | |
| 22. INTOXICAÇÕES ALIMENTARES COM RELEVÂNCIA FORENSE..... | 283 |
| <i>Joana Barbosa, Ricardo Jorge Dinis-Oliveira, Juliana Faria</i> | |
| 23. METODOLOGIAS AVANÇADAS IN VITRO PARA AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE ALIMENTAR | 301 |
| <i>Joana S. Rodrigues, Sérgio P. Camões, Ana S. Serras, Joana P. Miranda</i> | |
| 24. DESAFIOS REGULAMENTARES NO SÉCULO XXI..... | 313 |
| <i>Pedro Queiroz</i> | |
| ANEXOS..... | 323 |
| <i>Ricardo Jorge-Dinis Oliveira, Nuno Guerreiro Oliveira, Félix Carvalho</i> | |
| ÍNDICE REMISSIVO..... | 332 |

AUTORES

COORDENADORES/AUTORES

Ricardo Jorge Dinis-Oliveira

Professor catedrático de Toxicologia e Ciências Forenses, Agregação em Ciências Forenses, do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Título de agregado em Ciências Forenses pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Perito em Ciências Forenses, nomeadamente na área de Toxicologia Forense, e desenvolve a sua atividade científica e académica nas áreas da Toxicologia e Farmacologia das Substâncias Psicoativas, Pesticidas e Fármacos, nos seus aspetos pré-clínicos, clínicos e forenses; Diretor do Departamento de Ciências, coordenador das Licenciaturas em Ciências Forenses e em Ciências Biomédicas e das Pós-graduações em Perícias Forenses e Criminologia e em Análises Clínicas do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário; Coordenador da Pós-graduação em Perícias Forenses da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Diretor da 1H-TOXRUN – Unidade de Investigação em Toxicologia & Uma Só Saúde; Investigador integrado e diretor do Laboratório de Toxicologia Translacional da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO) e do Instituto para a Saúde e a Bioeconomia (i4HB); Licenciatura em Ciências Farmacêuticas e doutoramento em Toxicologia pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Curso Superior de Medicina Legal (atual Curso de Especialização em Perícias Forenses) pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Integrou a *World's Top 2% Scientists List* em 2021, 2022, 2023 e 2024 – *ranking* dos cientistas mais citados a nível mundial; Presidente e fundador da Associação Portuguesa de Ciências Forenses, Especialista Forense Nível 5.

Nuno Guerreiro Oliveira

Professor catedrático de Toxicologia Molecular Farmacêutica do Departamento de Ciências Farmacêuticas e do Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Título de agregado em Farmácia (Toxicologia) pela Universidade de Lisboa; Licenciatura em Ciências Farmacêuticas, mestrado em Controlo da Qualidade e Toxicologia dos Alimentos e doutoramento em Farmácia (Toxicologia) pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Títulos de *European Registered Toxicologist* e de Especialista em Genética Humana pelo Colégio de Análises Clínicas e Genética Humana da Ordem dos Farmacêuticos; Membro integrado e investigador principal do imed – Research Institute for Medicines da Universidade de Lisboa; Membro efetivo do Conselho Pedagógico e da Comissão de Creditação da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Perito da Agência de Avaliação e Acreditação do Ensino Superior (A3ES); Foi coordenador da Secção de Toxicologia da Sociedade Portuguesa de Farmacologia.

Félix Carvalho

Professor catedrático de Toxicologia e responsável pelo Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Título de agregado em Ciências Químicas e Físico-Químicas pela Universidade do Porto; Licenciatura em Ciências Farmacêuticas e doutoramento em Toxicologia pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Títulos de *European Registered Toxicologist* e de *European Certified Pharmacologist*; Membro numerário da Academia de Ciências Farmacêuticas de Portugal; Membro integrado e coordenador da linha temática em Saúde Humana e Segurança

Ambiental da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO) e do Instituto para a Saúde e a Bioeconomia (i4HB); Membro da Comissão de Avaliação de Medicamentos do INFARMED; Presidente da Secção Regional Norte da Ordem dos Farmacêuticos; Foi presidente da Sociedade Portuguesa de Farmacologia (2019-2022) e da EUROTOX (2021-2023).

AUTORES

Alexandre Campos

Investigador auxiliar do Centro Interdisciplinar de Investigação Marinha e Ambiental (CIIMAR) da Universidade do Porto, na área de especialização de Toxicologia e Contaminação Ambiental; Doutoramento em Biologia pelo Instituto de Tecnologia Química e Biológica da Universidade NOVA de Lisboa; Tem dedicado especial atenção ao estudo das cianobactérias em águas continentais e da toxicologia dos metabolitos produzidos por estes organismos.

Ana Paula Leite

Coordenadora da Unidade de Nutrição do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE; Assessora superior de Nutrição; Especialista em Nutrição Clínica.

Ana R. Freitas

Professora auxiliar do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário; Investigadora integrada da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO) e do Instituto para a Saúde e a Bioeconomia (i4HB).

Ana Rita Monteiro

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Fernando Pessoa; Mestrado em Toxicologia Analítica Clínica e Forense pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Estudante de Doutoramento no Programa Doutoral em Ciência e Tecnologia Alimentar e Nutrição da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Departamento de Química e Bioquímica/Laboratório Associado para a Química Verde – Rede de Química e Tecnologia (LAQV REQUIMTE).

Ana S. Serras

Mestrado em Ciências Farmacêuticas pelo Instituto de Ciências da Saúde Egas Moniz; Doutoranda da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Ana Sofia Fernandes

Professora associada da Universidade Lusófona, onde é Diretora do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas; Investigadora do CBIOS – Centro de Investigação em Biociências e Tecnologias da Saúde da Universidade Lusófona; Licenciatura em Ciências Farmacêuticas e doutoramento em Farmácia, na especialidade de Toxicologia, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; *European Registered Toxicologist*.

Andreia P. Oliveira

Investigadora do Laboratório Associado para a Química Verde (LAQV REQUIMTE); Licenciatura em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e doutoramento em Fitoquímica e Farmacognosia pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

António Sebastião Rodrigues

Professor associado com agregação da NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa.

Bernardo Brito Palma

Professor auxiliar da Universidade Lusófona; Investigador do CBIOS – Centro de Investigação em Bio-ciências e Tecnologias da Saúde da Universidade Lusófona; Licenciatura em Bioquímica pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa e doutoramento na especialidade de Toxicologia Molecular pela Vrije Universiteit Amsterdam; Formador qualificado para empresas nas áreas da Toxicologia, Microbiologia e Segurança e Higiene no Trabalho; Tem experiência no setor agroquímico, como *team leader* de um Laboratório de Microbiologia, com certificação GLP, e qualificado como diretor de estudo.

Bruno Costa Gomes

Professor auxiliar da Escola de Psicologia e Ciências da Vida da Universidade Lusófona; Professor auxiliar convidado da NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Investigador do Comprehensive Health Research Centre da NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa.

Carla Miranda

Professora auxiliar do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário; Doutoramento em Ciências Veterinárias pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; Investigadora integrada do Laboratório Associado para a Química Verde (LAQV-REQUIMTE) da Universidade NOVA de Lisboa e colaboradora da 1H-TOXRUN – Unidade de Investigação em Toxicologia & Uma Só Saúde da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO).

Carla Novais

Professora auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Investigadora da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO) e do Instituto para a Saúde e a Bioeconomia (i4HB).

Carolina Bento

Nutricionista do The Royal Hospital Donnybrook (Dublin, Irlanda); Especialista em Nutrição Clínica pela Ordem dos Nutricionistas (Portugal).

Daniel José Barbosa

Professor auxiliar convidado do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário; Investigador do Laboratório de Toxicologia Translacional da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO) e do Instituto para a Saúde e a Bioeconomia (i4HB).

David Miranda

Enólogo da Sogrape Vinhos, S.A.; Licenciatura em Viticultura e Enologia pela Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro e mestrando em Tecnologia e Ciência Alimentar da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e da Universidade do Minho.

Diana Dias da Silva

Professora adjunta da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto; Licenciatura em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e doutoramento em Ciências

Forenses pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Cooordenadora do Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA@LAQV-REQUIMTE); Investigadora sénior dos Grupos de Toxicologia e Ciências Forenses da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO) e do Instituto para a Saúde e a Bioeconomia (i4HB).

Fernando Remião

Professor associado com agregação da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, onde é diretor do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, membro da Comissão Científica do Mestrado em Toxicologia Analítica, Clínica e Forense e do Mestrado em Ciências Forenses; Investigador sénior do Grupo de Toxicologia da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO) e do Instituto para a Saúde e a Bioeconomia (i4HB); Foi pró-reitor da Universidade do Porto entre 2014 e 2018 para a Inovação Pedagógica.

Helena Carmo

Professora auxiliar do Laboratório de Toxicologia do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Diretora do Mestrado em Toxicologia Analítica, Clínica e Forense da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Licenciatura em Ciências Farmacêuticas e doutoramento em Toxicologia pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Investigadora sénior do Grupo de Toxicologia da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO) e do Instituto para a Saúde e a Bioeconomia (i4HB).

Inês Pádua

Nutricionista; Professora auxiliar do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário; Investigadora integrada da 1H-TOXRUN – Unidade de Investigação em Toxicologia & Uma Só Saúde.

Joana Barbosa

Professora auxiliar convidada do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário, lecionando nas áreas de Bioquímica, Imunologia, Genética e Citogenética, Diagnósticos Moleculares, Técnicas Laboratoriais e Toxicologia Clínica e Forense em vários ciclos de estudos; Licenciatura e mestrado em Bioquímica pela Faculdade de Ciências e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto e doutoramento em Biomedicina pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Investigadora da 1H-TOXRUN – Unidade de Investigação em Toxicologia & Uma Só Saúde e do Laboratório de Toxicologia da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO REQUIMTE); *Copy editor* da revista *Scientific Letters*.

Joana Gante

Nutricionista do Hospital Pediátrico da Unidade Local de Saúde de Coimbra, EPE.

Joana P. Miranda

Professora associada com agregação do Departamento de Ciências Farmacêuticas e do Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Licenciatura em Biologia Microbiana e Genética pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa e doutoramento em Bioquímica pelo Instituto de Tecnologia Química e Biológica da Universidade NOVA de Lisboa; Título de *European Registered Toxicologist*; Membro integrado do imed – Research Institute for Medicines da Universidade de Lisboa, onde coordena o laboratório Advanced Cell Models for Predictive Toxicology & Cell-based Therapies.

Joana S. Rodrigues

Mestrado em Engenharia Biomédica pelo Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa e doutoramento em Farmácia, na especialidade de Toxicologia, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

João Guilherme Costa

Professor auxiliar da Universidade Lusófona; Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e especialização em Controlo da Qualidade e Toxicologia dos Alimentos pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e doutoramento em Ciências da Saúde – Farmácia Experimental e Clínica pela Universidade de Alcalá, Madrid; Investigador do CBIOS – Centro de Investigação em Biociências e Tecnologias da Saúde da Universidade Lusófona.

Jorge Barbosa

Investigador do Grupo Qualidade e Tecnologia Alimentar do Laboratório Associado para a Química Verde (LAVQ REQUIMTE); Perito da European Food Safety Authority.

José Rueff†

Professor catedrático de Genética da NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa.

Juliana Faria

Professora auxiliar do Departamento de Ciências do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário; Licenciatura em Biologia e mestrado em Biologia pela Faculdade de Ciências da Universidade do Porto e doutoramento em Biomedicina pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Investigadora do Laboratório de Toxicologia da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO REQUIMTE) e da 1H-TOXRUN – Unidade de Investigação em Toxicologia & Uma Só Saúde.

Maria Eduardo Figueira

Professora associada com agregação em Bromatologia Farmacêutica do Departamento de Ciências Farmacêuticas e do Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Investigadora do Laboratory of Systems Integration Pharmacology, Clinical and Regulatory Science do imed – Research Institute for Medicines da Universidade de Lisboa; *Leader/PI* no subgrupo Functional Foods and Food Supplements; Coordenadora do Mestrado em Qualidade Alimentar e Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Membro da Bolsa de Peritos do Grupo de Avaliação de Medicamentos Veterinários da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária; Membro do Observatório Nacional de Riscos Emergentes da Autoridade de Segurança Alimentar e Económica.

Maria G. Campos

Professora associada com agregação da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; Coordenadora do Observatório de Interações Planta-Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Maria Henriques Ribeiro

Professora associada do Departamento de Ciências Farmacêuticas e do Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Licenciatura em Farmácia e doutoramento em Farmácia (Química

Farmacêutica e Terapêutica – Biotecnologia) pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Membro integrado do imed – Research Institute for Medicines da Universidade de Lisboa; *Group leader* do Pharmaceutical Bioengineering, Biotechnology & Bioproducts do imed – Research Institute for Medicines da Universidade de Lisboa; Membro do Conselho Científico da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Coordenadora dos Segundos Ciclos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Membro da Comissão Executiva do Departamento de Ciências Farmacêuticas e do Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Membro da Comissão Científica do Doutoramento em Ciências da Sustentabilidade da Universidade de Lisboa; Membro do Conselho Coordenador do Colégio Food, Farming and Forestry da Universidade de Lisboa; Integrou a *World's Top 2% Scientists List* em 2022, 2023 e 2024 (*ranking* dos cientistas mais citados e mais influentes ao longo de toda a carreira a nível mundial).

Maria João Silva

Investigadora principal do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, onde realizou provas públicas equivalentes ao grau de doutor em Genética Humana, na especialidade de Toxicologia; Especialista em Genética Humana pela Ordem dos Farmacêuticos; *European Registered Toxicologist*; Licenciatura em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Investigadora responsável do Grupo de Investigação em Toxicologia Genética no Departamento de Genética Humana do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; Membro integrado e ponto focal do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge no Comprehensive Health Research Centre da NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa.

Maria Paula Duarte

Professora auxiliar do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa; Licenciatura em Química Aplicada, mestrado em Tecnologia Alimentar e doutoramento em Ciências do Ambiente pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa; Investigadora do Centro de Engenharia Mecânica e Sustentabilidade de Recursos (MEtRICs).

Marta Pingarilho

Professora auxiliar da Unidade de Saúde Pública Global do Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade NOVA de Lisboa; Licenciatura em Química Tecnológica pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, mestrado em Biotecnologia (Engenharia Bioquímica) pelo Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa e doutoramento em Ciências da Vida (especialidade Genética) pela NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Investigadora do Global Health and Tropical Medicine do Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade NOVA de Lisboa.

Matilde Castro

Professora catedrática jubilada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Nelson G. M. Gomes

Professor auxiliar convidado do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário; Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e doutoramento em Ciências Biomédicas pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto; Investigador auxiliar do Laboratório

Associado para a Química Verde (LAQV REQUIMTE); Professor visitante da Universidade de Kasetsart (Tailândia); Vice-presidente da Assembleia-Geral da Associação Portuguesa de Ciências Forenses; Membro do Observatório de Interações Planta-Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; Associado da Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia.

Patrícia Antunes

Professora associada da Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto; Investigadora da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO) e do Instituto para a Saúde e a Bioeconomia (i4HB).

Pedro Queiroz

Diretor-Geral da Federação das Indústrias Portuguesas Agroalimentares; Professor convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Licenciatura em Engenharia Biotecnológica pela Universidade Lusófona e mestrado em Biotecnologia (Engenharia Bioquímica) pelo Instituto Superior Técnico.

Pedro Reis Costa

Investigador principal do Instituto Português do Mar e da Atmosfera; Doutoramento em Biologia e Ecologia pela Universidade de Lisboa; Tem centrado a sua investigação na compreensão da transferência de biotoxinas na cadeia trófica marinha e os seus impactos para o ambiente e a produção de bivalves e outros organismos da fileira da pesca.

Renata Silva

Investigadora auxiliar do Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, do Grupo de Toxicologia da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO) e do Instituto para a Saúde e a Bioeconomia (i4HB); Licenciatura em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, mestrado em Toxicologia pela Universidade de Aveiro e doutoramento em Ciências Farmacêuticas – Especialidade em Toxicologia pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Rita Manguinhas

Licenciatura em Bioquímica pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa e mestrado em Ciências Biofarmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, onde é doutoranda.

Sandra Leal

Professora associada do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário; Investigadora integrada da 1H-TOXRUN – Unidade de Investigação em Toxicologia & Uma Só Saúde.

Sérgio P. Camões

Professor auxiliar convidado do Departamento de Ciências Farmacêuticas e do Medicamento; Licenciatura em Biologia e mestrado em Biologia Evolutiva e do Desenvolvimento pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa e doutoramento em Farmácia, na especialidade de Toxicologia, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Membro integrado do imed – Research Institute for Medicines da Universidade de Lisboa.

Susana Bandarra

Técnica superior de diagnóstico do Laboratório de Patologia Molecular Synlab Lisboa; Assistente convidada do Instituto Universitário Egas Moniz.

Susana Margarida Rodrigues

Técnica superior do Laboratório Nacional de Referência de Biotoxinas Marinhas do Instituto Português do Mar e da Atmosfera, desempenhando atividades no âmbito do controlo oficial de biotoxinas marinhas na costa portuguesa e de investigação na área da toxicologia e segurança alimentar no que diz respeito às biotoxinas marinhas em recursos marinhos; Licenciatura em Engenharia Química pelo Instituto Superior Técnico e mestrado em Controlo de Qualidade e Toxicologia dos Alimentos pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Susana Nunes Silva

Professora auxiliar convidada da NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa; Investigadora do Comprehensive Health Research Centre da NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa.

Vanessa Teixeira

Doutoranda em Biologia Molecular e Celular do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto e do i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto.

Vera M. Costa

Investigadora da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Membro da Comissão Coordenadora e da Comissão Executiva da Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (UCIBIO); Professora convidada em várias instituições universitárias, lecionando nas áreas de Toxicologia e Farmacologia; Licenciatura em Ciências Farmacêuticas e doutoramento em Toxicologia pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Membro externo do Conselho Jurisdicional da Secção Regional do Norte da Ordem dos Farmacêuticos.

Vítor Seabra

Professor associado do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário, onde é diretor do Departamento de Ciências Farmacêuticas e coordenador do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e do Doutoramento em Toxicologia; Licenciatura em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e doutoramento em Toxicologia pela The School of Pharmacy da Universidade de Londres, Reino Unido, e pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Investigador da unidade 1H-TOXRUN – Unidade de Investigação em Toxicologia & Uma Só Saúde; Presidente do Conselho Jurisdicional da Secção Regional do Norte da Ordem dos Farmacêuticos.

PREFÁCIO

A Toxicologia, ciência que estuda os efeitos nocivos produzidos por agentes químicos, físicos e biológicos sobre os seres vivos e o ecossistema, tem vindo a expandir-se progressivamente nas sociedades industrializadas. Esta expansão tem contribuído para o conhecimento dos mecanismos de toxicidade e das consequências decorrentes da exposição a agentes tóxicos presentes em diversos ambientes, como locais de trabalho, atmosfera, recursos hídricos e alimentos. É precisamente neste último tópico que este livro se centra.

A Toxicologia Alimentar é uma área da Toxicologia cujo início remonta ao final do século XIX, aquando do conhecimento crescente sobre os efeitos tóxicos resultantes do uso de aditivos alimentares sintéticos. Atualmente, esta área especializada, multidisciplinar e aplicada da Toxicologia moderna dedica-se à identificação, à caracterização e à avaliação de potenciais efeitos nocivos decorrentes da exposição a agentes tóxicos presentes nos alimentos, quer de forma natural quer aditivada. De facto, a complexa composição dos alimentos inclui uma variedade de substâncias naturais, algumas das quais exibem propriedades antinutritivas ou tóxicas, bem como xenobióticos, que resultam do processamento e da manipulação a que os alimentos são submetidos e do seu armazenamento.

O papel dos toxicologistas é, portanto, de inegável importância tanto na garantia do controlo e na promoção da segurança dos alimentos consumidos, como na mitigação dos riscos associados à exposição a substâncias prejudiciais. Os avanços metodológicos observados atualmente, ao nível instrumental e analítico, são fundamentais para a avaliação do risco e o estabelecimento de limites seguros de exposição a agentes tóxicos. Esta obra reveste-se, na minha opinião, de um grande interesse para um leque diversificado de leitores. Destaca-se pelo seu cuidado, tanto a nível pedagógico como científico, podendo, assim, tornar-se numa referência nesta área para estudantes universitários pertencentes a ciclos de estudos relacionados direta ou indiretamente com a saúde. Além disso, os profissionais de saúde de todas as áreas, investigadores especializados na área do alimento, reguladores, decisores políticos e jornalistas podem encontrar neste livro informação concisa e atualizada, a qual pode ajudar a adquirir ou completar conhecimentos, bem como a esclarecer dúvidas e mitos que, por vezes, surgem nesta exigente área da Toxicologia Alimentar. Esta temática assume particular importância para os farmacêuticos, uma vez que a “execução, interpretação e validação de análises toxicológicas, hidrológicas, e bromatológicas” integra, desde há muito, o conteúdo do ato farmacêutico nos Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos. Além disso, ao longo da História, diversas tragédias registadas conduziram à necessidade da implementação de um exigente conjunto de estudos toxicológicos obrigatórios no desenvolvimento dos medicamentos, implicando um envolvimento direto do farmacêutico também nesta área da Toxicologia.

Este livro, coordenado e redigido por um grupo de autores altamente qualificados e de reconhecida competência, proporciona uma visão holística sobre as diversas dimensões da Toxicologia Alimentar. Ao longo de 24 capítulos, é feita uma introdução à Toxicologia Alimentar e são abordadas sucessivamente as diversas classes de agentes tóxicos presentes nos alimentos, as diferentes reações de hipersensibilidade aos alimentos, bem como os desafios, as problemáticas e as oportunidades nesta área.

Nesta obra, encontra-se em destaque a revisão relativa aos aspetos regulamentares das micotoxinas, incluindo as consideradas emergentes, além da caracterização fenotípica clínico-patológica, enquanto procedimento fundamental na monitorização de doenças associadas a alimentos e na consequente implementação de medidas de controlo das mesmas.

A abordagem “Uma Só Saúde” (*One Health*) reconhece que as interações entre indivíduos, animais e ambiente, incluindo a degradação dos ecossistemas e as alterações climáticas, condicionam de forma inequívoca a saúde, que deve ser entendida de forma global. Um objetivo específico desta abordagem é a promoção e a conservação da segurança alimentar, através da proteção dos alimentos perante riscos biológicos (como é o caso de agentes infecciosos), físicos (como a presença de corpos estranhos) e químicos (pela presença de uma grande variedade de compostos, como metais pesados ou pesticidas).

Neste livro, saliento a segurança necessária na produção das embalagens que acondicionam os alimentos, as problemáticas decorrentes da produção intensiva de animais destinados ao consumo humano e a presença de resíduos de pesticidas em produtos que servem de alimento a animais na atividade agrícola.

Através de uma extensa e abrangente compilação de informação especializada, a presente obra representa um contributo inestimável para todos os que pretendem aprofundar os seus conhecimentos, proporcionando uma visão global e integrada da Toxicologia Alimentar e do seu impacto na sociedade.

Helder Mota Filipe
Bastonário da Ordem dos Farmacêuticos

Existem ainda as pectenotoxinas e as iessotoxinas, embora estas toxinas não tenham sido associadas a episódios de intoxicação humana.

De modo a prevenir intoxicações agudas devido ao consumo de marisco contaminado, existem programas de monitorização de biotoxinas com base em legislação específica que rege a produção e a colocação no mercado de moluscos bivalves. Estão estabelecidos os limites para a presença dos vários grupos de toxinas na legislação europeia (Tabela 5.1) e no *Codex Alimentarius*¹, assim como as regras específicas para o controlo oficial das zonas de produção de moluscos bivalves. O programa de monitorização de toxinas marinhas em bivalves da costa portuguesa teve início em 1986. Deste então, este programa sofreu várias alterações, de modo a incluir novas zonas de produção, espécies de bivalves e grupos de toxinas a monitorizar.

TOXINAS MARINHAS
REGULAMENTADAS

Toxinas hidrofílicas

Toxinas amnésicas

As toxinas amnésicas foram detetadas pela primeira vez em 1987 no Canadá num episódio de intoxicações associado ao consumo de mexilhão, do qual resultaram 107 pessoas afetadas e pelo menos quatro óbitos. Neste episódio, foi descoberto que o mexilhão estava contaminado com um composto natural, o ácido domoico, produzido por uma diatomeia marinha, a *Pseudo-nitzschia multiseries*. A sintomatologia observada no episódio canadiano teve um quadro gastrointestinal e neurológico. Os sintomas gastrointestinais surgiram 24 horas após o consumo do mexilhão e os sintomas neurológicos observaram-se em alguns

Tabela 5.1. – Principais síndromes de intoxicação humana por toxinas marinhas e respetivos limites regulamentares estabelecidos na legislação europeia.

| Síndrome de intoxicação humana | Microalga produtora | Toxinas | Mecanismo de ação | Sintomatologia | Limite regulamentar* |
|--------------------------------|--|------------------------------------|--|---|---|
| ASP | <i>Pseudo-nitzschia</i> spp (diatomeas) | Ácido domoico e análogos | Interação com os recetores do glutamato | Sintomas neurológicos e gastrointestinais | 20 mg de ácido domoico/kg |
| PSP | <i>Gymnodinium catenatum</i> , <i>Alexandrium</i> spp (dinoflagelados) | Saxitoxina e análogos | Bloqueio da bomba do canal de sódio | Sintomas neurológicos | 800 µg de saxitoxina equivalentes/kg |
| DSP | <i>Dinophysis</i> spp, <i>Prorocentrum</i> spp (dinoflagelados) | Ácido oca-daico e dinofisistoxinas | Inibição das fosfatases proteicas do tipo PP1 e PP2A | Sintomas gastrointestinais | 160 µg de ácido oca-daico equivalentes/kg |
| AZP | <i>Azadinium spinosum</i> (dinoflagelados) | Azaspirácidos e análogos | Lesões no citoesqueleto | Sintomas gastrointestinais | 160 µg de azaspirácidos equivalentes/kg |
| Associada a iessotoxinas | <i>Lingulodinium polyedrum</i> , <i>Protoceratium reticulatum</i> , <i>Gonyaulax spinifera</i> | Iessotoxina e análogos | Ativação das fosfodiesterases | Nunca reportada | 3,75 mg de iessotoxinas equivalentes/kg |

* Adaptado de Regulamento (CE) n.º 853/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 29 de abril de 2004, e de Regulamento (UE) n.º 786/2013 da Comissão, de 16 de agosto de 2013.

¹ <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius>.

é desacoplador da fosforilação oxidativa mitocondrial, através de um mecanismo provavelmente relacionado com a substituição competitiva (“mimetismo”) do fosfato inorgânico na formação de adenosina trifosfato (ATP).

Além destes efeitos, diversos outros mecanismos têm sido propostos para a toxicidade e a carcinogenicidade do arsénio. O arsénio e metabólitos têm a capacidade de produzir produtos reativos e lesões oxidativas no ADN, de causar alterações do estado de metilação do ADN e instabilidade genómica, bem como de alterar os mecanismos de reparação do ADN e de aumentar a proliferação celular.

CÁDMIO

O cádmio (Cd) é um contaminante ambiental do grupo dos metais pesados. Os géneros alimentícios são a principal fonte de exposição ao cádmio para a população não fumadora. A absorção via alimentar do cádmio é relativamente baixa (3-5%), mas a carga total de cádmio no organismo é crucial para se determinar a toxicidade. O cádmio é retido no rim e no fígado, apresentando uma semi-vida biológica longa, que varia entre 10-30 anos.

O cádmio é um metal de transição do grupo 12 da tabela periódica e, na sua forma elementar, é um sólido azulado à temperatura ambiente. O estado de oxidação da quase totalidade de compostos de cádmio é +2. A exposição ao cádmio que resulta em toxicidade ocorre geralmente por via ocupacional ou dietética. O cádmio e os compostos de cádmio são conhecidos por serem cancerígenos em humanos, com base em evidências suficientes de carcinogenicidade em estudos clínicos, incluindo estudos epidemiológicos.

O cádmio ocorre naturalmente no meio ambiente, sendo mais concentrado na proximidade de algumas minas. A contaminação ocupacional foi observada no final da década de 1940 na Suécia, durante a produção de pilhas alcalinas. Mostrou-se que muitos dos sintomas observados foram similares aos reportados no Japão na chamada “doença de Itai-Itai”. No período após a

Primeira Guerra Mundial, nas margens do rio Jint-su, na região de FunchuMachi no Japão, plantadores de arroz e pescadores foram vítimas dos despejos industriais da mina de zinco e chumbo e da respetiva indústria de processamento de chumbo e zinco, localizadas a 50 km nas margens do rio. A doença, causada pelo cádmio, ficou conhecida na ciência médica como “Itai-Itai” (expressão de dor), sendo caracterizada por insuficiência renal e anemia, bem como por fortes dores ósseas, articulares e musculares, resultantes da perda excessiva de cálcio (consultar a secção “Mecanismos e sinais de toxicidade”, mais à frente, neste capítulo), numa população que, à partida, tinha níveis baixos de cálcio endógeno. Além disso, os ossos ficam tão frágeis que podem fraturar com muita facilidade.

Fontes de exposição dietética ao cádmio

A maior exposição a cádmio na população não fumadora geralmente ocorre através do consumo de alimentos cultivados em áreas contaminadas com cádmio, como mencionado. Muitas plantas acumulam cádmio do solo, a partir de fontes naturais ou antropogénicas. Emissões industriais, alguns fertilizantes e o uso de água para irrigação contaminada com cádmio levam a uma bioacumulação lenta, embora constante, de cádmio em vegetais ao longo dos anos. Num estudo da EFSA em vários países da Europa, os grupos de alimentos que contribuíram para a grande parte da exposição dietética ao cádmio foram os cereais e os produtos derivados de cereais, os legumes, as nozes e as leguminosas, as raízes ricas em amido ou batatas e também a carne e os produtos cárneos (EFSA CONTAM, 2009a).

O Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) estabeleceu uma ingestão mensal tolerável provisória de 25 µg/kg de peso corporal, enquanto o CONTAM da EFSA indicou uma ingestão semanal tolerável de 2,5 µg/kg de peso corporal para a garantir proteção de todos os consumidores.

Altos níveis de cádmio foram encontrados em formulações de algas, produtos à base de cacau, crustáceos, miudezas comestíveis, cogumelos, sementes oleaginosas, algas marinhas e moluscos aquáticos. Concentrações elevadas de cádmio podem também ser encontradas em vegetais de folhas verdes (alface e espinafre, entre outros), raízes ricas em amido (por exemplo, batatas), cereais e grãos, nozes e leguminosas (nomeadamente, amendoim, soja e sementes de girassol). Grãos de cereais, como arroz e trigo, assim como o tabaco, podem apresentar níveis até 10-150 µg de cádmio/kg. Concentrações significativas de cádmio foram também já encontradas na carne e no peixe. Determinados crustáceos (ostras, etc.) e determinados órgãos de animais (rim e fígado, entre outros) têm elevados valores de cádmio, pois acumulam e concentram este metal. O marisco pode acumular níveis de 1-2 mg/kg de peso, enquanto o fígado e os rins de animais podem apresentar níveis >50 µg/kg.

Toxicocinética

Os dados toxicocinéticos mais conhecidos são os obtidos para o cádmio 2+. A biodisponibilidade do cádmio elementar é desconhecida. Sais de cádmio são mal absorvidos por via oral (5-20% da dose administrada). O transportador de metais divalentes 1 (DMT1, do inglês *divalent metal transporter 1*) transporta o ferro e o cádmio no intestino. As mulheres em idade fértil têm níveis baixos de ferritina sérica, o que resulta numa taxa de absorção de cádmio por via oral 2 vezes superior. A absorção de cádmio pode ser aumentada por deficiências nutricionais de cálcio ou ferro e por dietas pobres em proteínas. A absorção de cádmio após inalação é geralmente maior do que a absorção por via oral, variando de 5-35%, em função do composto, da deposição e do tamanho de partícula.

Depois de ser absorvido, o cádmio liga-se à albumina e a outras proteínas de alto peso molecular, como a α2-macroglobulina. No sangue, o cádmio é encontrado principalmente nos

eritrócitos. A metalotioneína também está presente no plasma sanguíneo e serve como transportadora do cádmio para os rins. As metalotioneínas provavelmente evoluíram como um mecanismo para regular os níveis de zinco e a sua distribuição dentro das células, embora o cádmio possa substituir o zinco nestes casos. O cádmio pode também ligar-se a outros péptidos de baixo peso molecular ou aminoácidos ricos em grupos sulfidrilo, como a glutatona e a cisteína, respetivamente.

Cerca de 50-75% do cádmio retido é encontrado no fígado e nos rins (em maior quantidade no primeiro). O cádmio entra em órgãos-alvo através de três mecanismos: i) transportadores de zinco e cálcio; ii) absorção de complexos de cádmio com glutatona ou cisteína por transportadores de proteínas; e iii) endocitose de cádmio quando está em complexos proteicos. Depois de ser incorporado no fígado e no rim, o cádmio induz a síntese de metalotioneína, com a qual se complexa. A metalotioneína é um péptido endógeno de baixo peso molecular rico em tiol que é produzido em ambos os órgãos e que se liga com elevada afinidade a metais. O complexo cádmio-metalotioneína é protetor e funciona como um agente quelante natural com uma forte afinidade para o metal. Ainda assim, a metalotioneína desempenha um papel crucial na concentração tubular proximal de cádmio. Em detalhe, no fígado, a metalotioneína liga-se e sequestra cádmio, sendo este complexo excretado pela biliar e seguidamente reabsorvido para a corrente sanguínea através da circulação entero-hepática. Novamente no sangue, a pequena dimensão do complexo metalotioneína-cádmio permite que este complexo seja filtrado através da membrana dos túbulos glomerulares. Em seguida, o complexo é reabsorvido por endocitose nas células tubulares proximais. O cádmio não ligado à metalotioneína não é reabsorvido na mesma proporção. No rim, as vesículas endocíticas fundem-se com os lisossomas, onde a metalotioneína é degradada, libertando cádmio livre. A acumulação de cádmio no rim explica, em parte, a razão de este ser o principal órgão-alvo

insaturados produzindo hidroperóxidos, sem subtração de H (fotooxidação do tipo II). No entanto, os hidroperóxidos produzidos por fotooxidação do tipo II são estruturalmente diferentes dos restantes produtos de auto-oxidação, uma vez que neste mecanismo não existe envolvimento de espécies radicais, sendo, neste caso, a utilização de antioxidantes limitada.

Oxidação enzimática

A oxidação enzimática de lípidos é um processo mediado pelas lipoxigenases e por algumas isoformas do citocromo P450. Os hidroperóxidos (LOOH) formados pelo processo de oxidação enzimática são intermediários no processo de síntese de prostaglandinas (PG) e eicosanoides. No entanto, estes mecanismos enzimáticos também catalisam a oxidação de lípidos nos alimentos, contribuindo para o seu aumento. A oxidação enzimática é uma reação regioespecífica e estereoespecífica, pelo que a geração de isómeros é menor, se comparada com a oxidação não enzimática.

Os ácidos gordos insaturados presentes nos alimentos podem ser oxidados enzimaticamente por ação das lipoxigenases, dando origem a hidroperóxidos (LOOH), ou pelo citocromo P450, originando metabolitos epóxidos, hidroxilos e hidroperóxidos. Adicionalmente, os triglicéridos presentes podem ser hidrolisados pela enzima lipase e convertidos em glicerol e ácidos gordos livres, que poderão posteriormente sofrer catálise pela lipoxigenase e pelo citocromo P450 (Figura 11.1).

Oxidação do colesterol

O colesterol contém uma ligação dupla entre o carbono 5 (C5) e o carbono 6 (C6). Como acontece com os ácidos gordos, esta ligação dupla é suscetível ao ataque por radicais e pode sofrer reações de decomposição, produzindo álcoois, cetonas e epóxidos. A via de oxidação do colesterol começa com a formação de um hidroperóxido no carbono 7 (C7). Este hidroperóxido pode decompor-se num radical alcoilo, que, por sua vez, pode sofrer rearranjos em 5,6 epóxidos, 7-hidroxicolesterol e 7-cetocolesterol. Os produtos de oxidação do colesterol encontram-se principalmente em alimentos de origem animal submetidos a processamento térmico, como carnes cozidas, sebo, banha, manteiga e ovos.

PRODUTOS SECUNDÁRIOS DA DEGRADAÇÃO LIPÍDICA

Como anteriormente descrito, a degradação oxidativa dos lípidos dos alimentos origina uma grande diversidade de produtos. O trato gastrointestinal está, assim, constantemente exposto a compostos originados pela oxidação lipídica dos alimentos. Os hidroperóxidos lipídicos são os principais produtos primários destas reações. Embora sejam muito tóxicos quando administrados por via intravenosa, a administração oral destas substâncias é consideravelmente menos tóxica, o que se deve à sua fraca absorção e à ocorrência de processos de destoxificação. Não sendo facilmente absorvidos, os efeitos deletérios dos

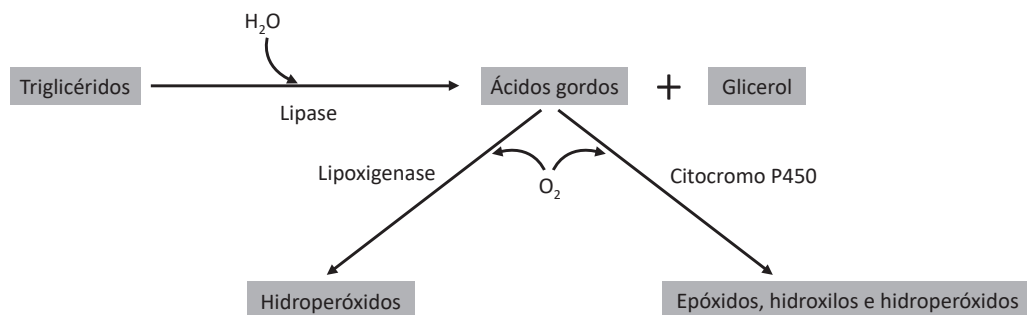


Figura 11.1. – Mecanismos de oxidação enzimática de lípidos.

assim, um prolongamento da sua validade. É importante salientar que tais características terão obrigatoriamente de estar adaptadas aos requerimentos específicos de cada produto alimentar (por exemplo, embalagens para frutas ou vegetais têm necessidades de embalagem distintas das embalagens para alimentos processados).

Contenção dos alimentos

Uma outra função importante das embalagens consiste em terem a capacidade de conter o alimento a que se destinam, sendo que um alimento líquido requer embalagens com características distintas das embalagens utilizadas para alimentos sólidos. Assim, diferentes alimentos possuem necessidades de embalagens específicas, o que possibilita que sejam comercializados de forma segura e eficaz.

Comunicação

Como resultado da crescente competitividade nos diferentes setores da sociedade, nomeadamente na indústria alimentar, um mesmo tipo de produto pode ser comercializado por marcas distintas. Neste sentido, a embalagem desempenha um papel central na capacidade de captar a atenção do consumidor para uma determinada marca, em detrimento de outras. Do ponto de vista do consumidor, algumas características das embalagens têm grande impacto no momento da escolha de um determinado alimento. A este nível, diversas estratégias de *marketing* têm sido adotadas, as quais passam por uma melhoria constante dos aspetos estéticos das embalagens, do ponto de vista da forma, do tamanho, da cor e da sua funcionalidade. Todos estes esforços permitem uma diferenciação alimentar competitiva entre diferentes fornecedores, influenciando a decisão de compra de um produto em detrimento de outro.

Além da função comercial, existe a vertente informativa de uma embalagem alimentar, que tem como objetivo informar o consumidor acerca do produto que acondiciona, incluindo a informação

nutricional, a forma como o alimento deve ser utilizado, o prazo de validade e as regras de conservação e de armazenamento. É importante referir que as informações que devem constar das embalagens destinadas a acondicionar produtos alimentares se encontram perfeitamente regulamentadas [Regulamento (UE) n.º 1169/2011, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2011].

Conveniência

As constantes alterações nos estilos de vida da sociedade imprimem uma persistente adaptação das suas necessidades. Assim, à semelhança do que acontece noutras vertentes comerciais, também a indústria alimentar tem vindo a adaptar os seus produtos para facilitar a utilização dos alimentos por parte dos consumidores. A este nível, regista-se, por exemplo, o aparecimento de alimentos pré-confeccionados facilmente cozinhados no micro-ondas, permitindo reduzir o tempo e o esforço despendidos pelo consumidor na preparação de uma refeição. No entanto, isto requer o desenvolvimento de embalagens adequadas para tais fins.

Adicionalmente, o tamanho da embalagem desempenha um papel importante no momento de escolha por parte dos consumidores. Assim, a embalagem deverá conter uma quantidade de alimento passível de ser consumido antes de se deteriorar, evitando, desta forma, a perda de recursos por parte do consumidor. Aliada à comunicação, a função de conveniência das embalagens para uso alimentar é das vertentes mais trabalhadas no âmbito do *marketing* alimentar.

MATERIAIS UTILIZADOS EM EMBALAGENS PARA PRODUTOS ALIMENTARES

A gama de materiais usados no processo de embalamento é vasta e adequa-se ao tipo de produto alimentar. A escolha de um determinado material em detrimento de outro segue um conjunto de requerimentos, incluindo a facilidade

de transporte, as características ideais para o acondicionamento, a proteção e a conservação de determinado alimento, passando também por questões relacionadas com a conveniência do consumidor.

Entre os materiais mais frequentemente utilizados para acondicionamento alimentar, estão o vidro, o metal, o papel/cartão e o plástico.

Vidro

O vidro é considerado um dos materiais mais antigos, resistentes e duráveis utilizados no embalamento de bens alimentares. Feito a partir de areia de sílica, óxido de cálcio e óxido de sódio, o vidro torna-se num material estável e inerte, que permite um contacto direto e seguro com os alimentos. Além disso, as embalagens de vidro são totalmente reutilizáveis e recicláveis. Apesar de todas estas vantagens, o vidro tem vindo a ser evitado, ou preterido por outros materiais, na produção de embalagens, devido à sua fragilidade, peso e custo.

Metal

Leve, maleável e resistente, o metal é amplamente utilizado na produção de embalagens alimentares. Adicionalmente, a sua elevada condutibilidade térmica, resistência à oxidação e opacidade tornam o metal num excelente material para a proteção de bens alimentares.

Existem diversos metais que podem ser usados no fabrico de embalagens, sendo o aço e o alumínio os mais frequentes. Mais precisamente, a folha de flandres, constituída por aço revestido de estanho, é a liga metálica mais comumente presente em embalagens metálicas. O risco de corrosão e de lesão física, bem como a impossibilidade de visualização do alimento, representam importantes inconvenientes deste tipo de embalagens.

Papel/Cartão

A criação do papel como hoje é conhecido terá tido origem na China, por volta do ano 105.

O papel é um material heterogéneo, tendo em conta a variedade de comprimentos, a distribuição anisotrópica e a origem das suas fibras. É formado por fibras de celulose, normalmente derivadas da madeira do pinheiro ou do eucalipto. Estruturalmente, a celulose é um polímero de cadeia linear composto por múltiplas moléculas de glicose unidas por ligações β -1,4-glicosídicas. Adicionalmente, entre os grupos hidroxilo livres das macromoléculas de glicose, são estabelecidas ligações de hidrogénio que conferem um carácter hidrófilo à celulose.

Na criação de embalagens, utilizam-se diferentes gramagens de papel e tratamentos, de modo a melhor adaptar a embalagem ao seu conteúdo. Com uma elevada versatilidade e capacidade de processamento, o *kraft* é o tipo de papel mais utilizado no fabrico de embalagens para acondicionamento de alimentos, podendo ser combinado com outros materiais ou ser submetido a tratamentos químicos que conferem maior resistência e impermeabilização. A baixa resistência à humidade e a fragilidade são desvantagens relevantes das embalagens de papel/cartão.

Plástico

Atualmente, o plástico representa o principal material utilizado em embalagens para alimentos. Além de ser um material versátil e barato, o plástico tem uma excelente capacidade de isolamento térmico, é facilmente moldável e altamente resistente, inclusive à corrosão. Os plásticos são gerados a partir de um processo químico denominado polimerização, no qual cadeias moleculares mais pequenas (monómeros) se unem e dão origem a cadeias maiores (polímeros). De modo a melhorar as propriedades do plástico, vários aditivos podem ser acrescentados à sua composição, como fibras de reforço, estabilizadores e antioxidantes.

A principal matéria-prima para a obtenção de plástico é o petróleo, mais especificamente um dos seus constituintes denominado nafta, a partir do qual se extrai o mais comum dos monómeros constituintes do plástico, o eteno (também

Tabela 15.1. – Classificação dos pesticidas segundo a sua composição química.

| Classe | Estrutura química/Características | Exemplos |
|------------------|--|---|
| Organoclorados | <ul style="list-style-type: none">• Compostos apolares, lipofílicos, que incluem átomos de carbono, hidrogénio e cloro• Elevada toxicidade e persistência no ambiente• Tendência para se acumularem no tecido adiposo dos animais e para sofrerem biomagnificação ao longo da cadeia alimentar | DDT, lindano, aldrina, clordano |
| Organofosforados | <ul style="list-style-type: none">• Compostos alifáticos, cíclicos e heterocíclicos que possuem um átomo central de fósforo na sua molécula• Solubilidade em água e em solventes orgânicos, com menor persistência no ambiente do que os organoclorados• Afetação do SNC | Malatião, para-tião, clorpirifos, diazinão, glifosato |
| Carbamatos | <ul style="list-style-type: none">• Estrutura química baseada no alcaloide da planta <i>Physostigma venenosum</i>• Baixa persistência no ambiente• Afetação do SNC | Carbaril, aminocarbe, tiodicarbe, carbofurano |
| Piretroides | <ul style="list-style-type: none">• Compostos análogos às piretrinas obtidos das plantas <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> e <i>Chrysanthemum coccineum</i>• Menor persistência ambiental, quando comparados aos outros pesticidas• Afetação do SNC | Cipermetrina, cialotrina, deltametrina |

SNC – sistema nervoso central.

aos organoclorados, são considerados pesticidas biodegradáveis.

Com estrutura similar aos organofosforados, os pesticidas do grupo dos **carbamatos** são compostos orgânicos derivados do ácido carbâmico, diferindo, assim, na sua origem. A toxicidade dos carbamatos está intimamente dependente da sua estrutura molecular, sendo que os compostos apresentam, na sua generalidade, um curto tempo de semivida e baixa persistência ambiental, quando comparados aos organoclorados e aos organofosforados.

Os pesticidas da classe dos **piretroides** são compostos orgânicos sintéticos derivados do composto natural piretrina, obtido das plantas do género *Chrysanthemum*. Estes pesticidas apresentam maior estabilidade e eficácia, uma vez que as piretrinas são facilmente degradadas por serem instáveis no ar e fotossensíveis. Os piretroides demonstram baixa solubilidade em água e reduzida probabilidade de bioacumulação.

Via de exposição

Em função da via de entrada na espécie-alvo, os pesticidas podem ser divididos em sistémicos, de contacto, por envenenamento gástrico, fumigantes e repelentes (Tabela 15.2). Os **pesticidas sistémicos** são pesticidas absorvidos por animais e plantas, atingindo facilmente zonas distantes do ponto de aplicação. Os **pesticidas de contacto** necessitam de entrar em contacto físico com a praga para serem ativados, provocando a morte do organismo por envenenamento após a penetração na epiderme. No caso dos **pesticidas que atuam por envenenamento gástrico**, as pestes são controladas por envenenamento após a entrada dos pesticidas pelo sistema digestivo da espécie-alvo, depois de estes organismos se alimentarem das plantas tratadas. Os **pesticidas fumigantes** atuam na espécie-alvo através da formação de vapor, quando aplicados, entrando no organismo através do seu sistema respiratório. Por fim, os **pesticidas repelentes**, ao contrário

dos anteriores, não provocam a morte do organismo, mas atuam no sentido de repelir as pragas das áreas tratadas.

Espécie-alvo e mecanismo de ação

A classificação dos pesticidas em função da espécie-alvo é vulgarmente adotada pela adição do sufixo “cida” ao nome do alvo no qual atuam, refletindo, assim, a sua atividade (Tabela 15.3). Por exemplo, os inseticidas eliminam insetos, os bactericidas atuam nas bactérias e os herbicidas exercem a sua ação em ervas denominadas daninhas.

As três classes de pesticidas mais conhecidas e utilizadas na agricultura são os inseticidas, os fungicidas e os herbicidas (Tabela 15.4). Conhecer o mecanismo de ação dos pesticidas torna-se vantajoso, uma vez que, após uma

exposição ocupacional ou mesmo habitacional, é possível prever os possíveis efeitos tóxicos para a saúde humana, bem como os possíveis mecanismos de resistência por parte das pragas.

Os **inseticidas** atuam principalmente em três grandes alvos do SNC, nomeadamente nos receptores da acetilcolina, na acetilcolinesterase e nos canais de sódio dependentes da voltagem. Já os **fungicidas** atuam principalmente nos processos metabólicos e bioquímicos, como a inibição da biossíntese de esteróis e a inibição da oxidação do succinato na mitocôndria, produzindo, assim, efeitos tóxicos. Por último, os **herbicidas** interferem principalmente nas vias metabólicas e hormonais das plantas, na regulação da divisão celular e na síntese de aminoácidos.

Tabela 15.2. – Classificação dos pesticidas segundo a via de entrada na espécie-alvo.

| Classe | Características | Exemplos |
|----------------------------|---|---|
| Sistémico | São absorvidos, por exemplo, pelo sistema vascular da planta e direcionados às zonas não tratadas | Ácido 2,4-diclorofenoxiacético, glifosato |
| De contacto | Entram no organismo via epiderme, após o contacto físico com a espécie-alvo | Paraquato, diquato |
| Por envenenamento gástrico | Atingem a espécie-alvo após a ingestão das plantas tratadas | Malatião |
| Fumigante | Eliminam a praga por produção de vapor, atingindo a espécie-alvo após a entrada pela via respiratória | 1,3-dicloropropeno |
| Repelente | Repelem a espécie-alvo em vez de a eliminar, protegendo, assim, as zonas tratadas | Antranilato de metilo |

Tabela 15.3. – Classificação dos pesticidas segundo a espécie-alvo.

| Principais classes | Espécie-alvo | Exemplos |
|--------------------|---|-------------------------------|
| Inseticida | Insetos | Aldicarbe, clorpirifos-metilo |
| Herbicida | Ervas daninhas e outras plantas indesejadas | Isoxabena, glifosato |
| Fungicida | Fungos | Miclobutanil, azoxistrobina |
| Bactericida | Bactérias | 8-hidroxiquinolona |
| Rodenticida | Ratos e outros roedores | Bromadiolona, varfarina |
| Avicida | Aves | Avitrol |
| Nematodocida | Parasitas nematoides | Oxamil, 1,3-dicloropropeno |

grandes expectativas, devido à sua potencial utilização para o desenvolvimento de medicamentos e para estudos toxicológicos. No entanto, os estudos que demonstram a utilização de iPSC, ou mesmo de outras células estaminais, em ensaios de toxicidade para produtos alimentares são ainda muito escassos.

MODELOS CELULARES AVANÇADOS

Além do tipo de células usadas nos modelos de cultura *in vitro*, o microambiente onde estas se encontram reveste-se de elevada importância. Tradicionalmente, *in vitro*, as células são cultivadas em monocamada ou em cultura bidimensional (2D), constituindo sistemas simples, reproduzíveis e relativamente pouco dispendiosos. Estes sistemas estão amplamente descritos para estudos celulares numa fase inicial de avaliação e de desenvolvimento, devido ao facto de permitirem a avaliação de um grande número de substâncias em simultâneo (por exemplo, *high-throughput*). No entanto, a reduzida complexidade e a representação limitada da arquitetura celular observada *in vivo* resultam num baixo poder preditivo destes modelos e,

subsequentemente, num potencial limitado para avaliação da toxicidade de xenobióticos, incluindo os veiculados pelo alimento. De facto, *in vivo*, as células possuem uma morfologia definida e estão organizadas numa arquitetura tridimensional (3D). Assim, os modelos 3D apresentam-se como uma alternativa para mimetizar a complexidade tecidual ao serem promovidas interações célula-célula e célula-matriz extracelular, replicando os sinais mecânico-estruturais existentes *in vivo*.

Os sistemas 3D englobam culturas de esferoides, organoides, bioimpressão e plataformas de microfluídica (Figura 23.1). Estes sistemas variam na sua complexidade e monitorização e permitem um controlo do fluxo de fluidos e nutrientes, gradientes de compostos e trocas gasosas, podendo ainda ser adaptados para *high-throughput* e a uma maior escala de produção. No entanto, o aumento da complexidade também implica um aumento da variabilidade entre lotes, a baixa reprodutibilidade e o baixo *throughput*. A Tabela 23.1 sumaria os diversos sistemas avançados de cultura 3D no que respeita às suas características e respetivas vantagens e desvantagens.

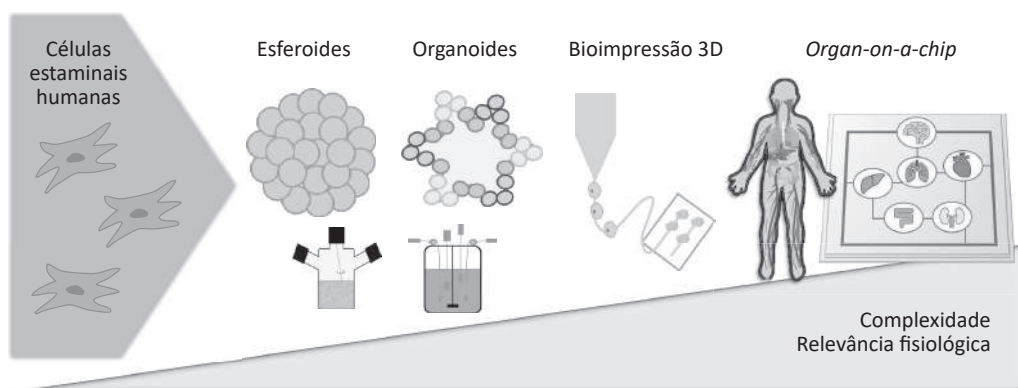


Figura 23.1. – Os modelos de cultura *in vitro* avançados permitem uma melhor recapitulação do microambiente encontrado *in vivo*, constituindo sistemas com maior valor preditivo e alternativas aos testes em animais. Os vários modelos podem ser organizados de acordo com o seu nível de complexidade, que é determinado, entre outros aspetos, pela organização celular em 3D, pela interação entre diferentes tipos de células de um mesmo tecido ou de órgãos diferentes, pela possibilidade de perfusão e pela possibilidade de controlar e de monitorizar parâmetros. Adicionalmente, a utilização de células estaminais humanas constitui um fator determinante para a representação da fisiologia humana, respondendo às limitações da utilização de células primárias ou de linhas celulares.

Tabela 23.1. – Modelos 3D avançados de cultura *in vitro*.

| Sistema de cultura | Características | Vantagens | Desvantagens |
|--|--|--|--|
| Esferoides multicelulares | <ul style="list-style-type: none"> Com base na capacidade de autoagregação das células em esféricas Sistemas de cultura estáticos em superfícies não aderentes, <i>hanging-drop</i>, estruturas micro/nanopadronizadas, etc. Sistemas de cultura dinâmicos em <i>spinner flasks</i>, biorreatores, etc. | <ul style="list-style-type: none"> Simplicidade de manipulação Protocolos padronizados Arquitetura semelhante ao <i>in vivo</i> Interação célula-célula e célula-matriz extracelular Permissão de escalabilidade Permissão da cocultura de vários tipos de células Adaptabilidade a HTS e HCS | <ul style="list-style-type: none"> Microambiente simples Ausência de difusão eficiente de nutrientes e produtos de excreção nos sistemas estáticos Pouco controle sobre o tamanho e a distribuição dos esferoides |
| Organoides | <ul style="list-style-type: none"> Estruturas multicelulares auto-organizadas, específicas de um órgão, que se desenvolvem a partir de células estaminais ou progenitoras | <ul style="list-style-type: none"> Complexidade e arquitetura semelhantes ao <i>in vivo</i> Interação célula-célula e célula-matriz extracelular Possível inclusão de células específicas do paciente | <ul style="list-style-type: none"> Limitada maturidade das células Ausência de vasculatura Elevada variabilidade |
| Matrizes e hidrogéis | <ul style="list-style-type: none"> Estruturas/Matrizes 3D que, através da manipulação de fatores como a porosidade, a permeabilidade e as características mecânicas, permitem mimetizar um microambiente específico | <ul style="list-style-type: none"> Adaptação específica do material para as funções organotípicas específicas Interação célula-matriz extracelular Permissão da cocultura de vários tipos de células Adaptabilidade a HTS e HCS | <ul style="list-style-type: none"> Arquitetura simples Variabilidade entre lotes (hidrogéis naturais) Necessidade de biofuncionalização (hidrogéis sintéticos) |
| Bioimpressão | <ul style="list-style-type: none"> Construção de tecidos vivos em 3D pela bioimpressão de células em materiais biocompatíveis ou componentes de suporte | <ul style="list-style-type: none"> Elevada precisão e resolução (100 µm) Criação customizada de estruturas que mimetizam a complexidade de um tecido Permissão da criação de uma rede de vascularização Disponibilidade de várias bio tintas | <ul style="list-style-type: none"> Custos elevados Baixa escalabilidade Necessidade de equipamento e pessoal especializado Desafio na adaptação entre materiais e células Difícil adaptação a HTS |
| Microfluídica (<i>organ-on-a-chip</i>) | <ul style="list-style-type: none"> Modelos miniaturizados, na ordem dos micrômetros, de um órgão ou tecido humano em plataformas customizadas de microfluídica | <ul style="list-style-type: none"> Perfusão e fluxo dinâmicos controlados Simulação de processos fisiológicos Permissão da criação de gradientes químicos e vascularização Número de células e volume de reagentes reduzidos Permissão da representação da interação entre vários tecidos Controlo preciso do microambiente Permissão da criação de modelos específicos para o âmbito do estudo | <ul style="list-style-type: none"> Custos elevados Baixa escalabilidade Reduzida quantidade de amostra para teste Necessidade de equipamento e pessoal especializado |

Toxicologia Alimentar



A toxicologia alimentar é uma área da toxicologia que estabelece índices de segurança para que os alimentos, de origem natural ou antropogénica, possam ser consumidos sem causar danos à saúde, definindo os limites e as condições de exposição seguras na ingestão de alimentos que apresentam um certo grau de contaminação. Por esse motivo, a toxicologia alimentar tem uma enorme relevância para a saúde humana, sendo que questões como a globalização, a industrialização e a comercialização em larga escala têm afetado de forma decisiva a exposição a agentes tóxicos através da dieta.

Este livro aborda o tema numa perspetiva multidisciplinar, com contributos de toxicologistas, farmacêuticos, nutricionistas, bioquímicos, médicos, biólogos e químicos, adequando-se, por isso, à realidade de diferentes áreas profissionais.

Trata-se, assim, de um suporte pedagógico e científico atual e abrangente, dirigido a estudantes e docentes de cursos de pré e pós-graduação em diversas áreas das Ciências da Saúde, Ciências da Vida e Ciências Alimentares, com particular interesse para Nutrição, Toxicologia e Saúde Pública. É igualmente uma obra de grande utilidade para profissionais da indústria alimentar, entidades governamentais e reguladoras, autoridades de saúde, comunicação social e investigação científica, que contribui para decisões mais informadas, práticas mais seguras e políticas públicas mais eficazes no domínio alimentar.

- Princípios gerais da toxicologia alimentar e desafios regulamentares
- Toxicidade das fitotoxinas, das bacteriotoxinas, das micotoxinas, das toxinas marinhas, dos príões e dos metais e metalóides
- Toxicidade dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas aromáticas heterocíclicas
- Toxicidade dos hidrocarbonetos halogenados
- Toxicidade dos compostos *N*-nitroso
- Toxicidade da acrilamida
- Toxicidade dos resíduos de materiais de embalagem
- Toxicidade dos promotores de crescimento animal
- Toxicidade dos pesticidas
- Reações de hipersensibilidade imunológica ou não imunológica
- Aditivos alimentares
- Alimentos geneticamente modificados
- Toxicologia forense de origem alimentar
- Reações tóxicas da interação alimento-fármaco
- Papel do microbioma na toxicologia alimentar
- Aspectos analíticos em toxicologia alimentar

Ricardo Jorge Dinis-Oliveira

Professor catedrático de Toxicologia e Ciências Forenses do Instituto Universitário de Ciências da Saúde da Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Título de agregado em Ciências Forenses pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Nuno Guerreiro Oliveira

Professor catedrático de Toxicologia Molecular Farmacêutica do Departamento de Ciências Farmacêuticas e do Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Título de agregado em Farmácia (Toxicologia) pela Universidade de Lisboa.

Félix Carvalho

Professor catedrático de Toxicologia e responsável pelo Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Título de agregado em Ciências Químicas e Físico-Químicas pela Universidade do Porto.



ISBN 978-989-752-915-3



9 789897 529153

www.lidel.pt