

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE NUTRIÇÃO

ÁLVARO MARCHAND VINHAS

**EXPOSIÇÃO ALIMENTAR À ACRILAMIDA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Porto Alegre, 2011.

ÁLVARO MARCHAND VINHAS

**EXPOSIÇÃO ALIMENTAR À ACRILAMIDA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Curso de Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ingrid D. Schweigert Perry

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Júlia Dubois Moreira

Porto Alegre, 2011.

ÁLVARO MARCHAND VINHAS

**EXPOSIÇÃO ALIMENTAR À ACRILAMIDA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Curso de Nutrição.

Porto Alegre, XX de dezembro de 2011.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso “**EXPOSIÇÃO ALIMENTAR À ACRILAMIDA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**”, elaborado por Álvaro Marchand Vinhas, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Prof^ª. Carolina Guerini de Souza

Prof. Clóvis Wannmacher

Prof^ª. Dr^ª. Nut. Ingrid D. Schweigert Perry - Orientadora

DEDICATÓRIA

Para Marcos Luiz Santos Perry, que alertou-me para o assunto, e que deixou saudades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família pelo apoio incondicional; aos meus amigos, minha segunda família; aos colegas que convivi e aos que me acompanharam durante esta fase, em especial às colegas Betânia Contini e Bárbara Pelicioli Riboldi, que mais do que colegas, tornaram-se verdadeiras companheiras incontestáveis; aos professores que influenciaram nossas vidas para além da sala de aula; e à minha orientadora Ingrid Dalira Schweigert Perry, exemplo de dedicação,

A vocês, meus mais sinceros agradecimentos.

RESUMO

Introdução: Desde 2002, sabe-se que a acrilamida (AA), um provável carcinógeno humano, está presente em alimentos fontes de carboidratos aquecidos a altas temperaturas.

Objetivo: Revisar sistematicamente a literatura quanto aos métodos de avaliação da exposição alimentar à AA e seus efeitos sobre a saúde humana.

Métodos: A busca foi realizada em uma base de dados eletrônica (MedLine). Artigos foram selecionados inicialmente pela leitura dos títulos e resumos antes da leitura integral ($n=0,824$). Foram considerados elegíveis estudos avaliando algum dos seguintes desfechos: consumo alimentar de AA, uso de biomarcadores concomitantemente à avaliação de exposição alimentar a AA e estudos avaliando riscos da exposição alimentar à saúde humana. Dados foram extraídos por 3 revisores e checados por um quarto revisor.

Resultados: Nos 60 artigos analisados, a avaliação de exposição alimentar apresenta-se heterogênea e apresenta limitações, influenciando possivelmente a validade dos desfechos sobre a saúde humana encontrados.

Conclusão: Avaliação do risco da exposição alimentar à AA necessita do desenvolvimento de métodos de qualidade para avaliação da exposição dietética e bases de dados validadas.

Palavras-chave: Acrilamida. Exposição alimentar. Riscos. Humanos.

ABSTRACT

Introduction: Since 2002, it is known that acrylamide (AA), a probable human carcinogen, is present in carbohydrate foods heated to high temperatures.

Objective: To systematically review the literature on methods for assessing dietary exposure to AA and its effects on human health.

Methods: A search was conducted in an electronic database (MEDLINE). Articles were initially selected by reading the titles and abstracts before the full reading ($\kappa = 0.824$). Studies evaluating any of the following outcomes: dietary intake of AA, concomitant use of biomarkers for the assessment of dietary exposure to AA and studies evaluating dietary exposure risks to human health were considered eligible. Data were extracted by 3 reviewers and checked by a fourth reviewer.

Results: In 60 articles evaluating the dietary exposure assessment was heterogeneous presenting limitations, possibly influencing the validity of the outcomes found on human health. **Conclusion:** Risk assessment of dietary exposure to AA requires the development of methods for quality assessment of dietary exposure and validated databases.

Key-words: Acrylamide. Dietary exposure. Risks. Humans.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO DE REVISÃO

Figura 1. Processo de revisão da literatura.....	6
--	---

LISTA DE TABELAS**ARTIGO DE REVISÃO**

Tabela 1. Exposição humana à acrilamida: dados de consumo alimentar, biomarcadores e toxicocinética	30
Tabela 2. Avaliação dos riscos do consumo alimentar de acrilamida	39

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 RISCOS POTENCIAIS DA ACRILAMIDA NA DIETA À SAÚDE HUMANA	12
1.2 CONSUMO DE ACRILAMIDA E RECOMENDAÇÕES	14
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GERAL	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
REFERÊNCIAS	19
4 ARTIGO DE REVISÃO: EXPOSIÇÃO ALIMENTAR À ACRILAMIDA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	24
4.1 PERIÓDICO DE ESCOLHA	24
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
ANEXOS	26
ANEXO A – NORMAS DA REVISTA NUTRITION REVIEWS	26

1 INTRODUÇÃO

Desde que a formação de acrilamida (AA) no processo de aquecimento de alimentos contendo amido foi demonstrada e altos teores desta substância foram encontrados em produtos alimentícios comerciais, há uma grande discussão envolvendo possíveis riscos sobre a saúde humana relacionados a esta exposição alimentar (LOFSTEDT, 2003). Informações disponíveis sobre as manifestações adversas da AA e seu principal metabólito (glicidamida) indicavam anteriormente que a neurotoxicidade em humanos, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e carcinogenicidade em estudos em animais constituíam potenciais riscos para a saúde humana (FRIEDMAN, 2003).

Usada na indústria desde a década de 50 como um intermediário na produção de poliacrilamidas (HOGERVORST et al, 2010), atualmente, a AA é utilizada basicamente para pesquisas laboratoriais em eletroforese e cromatografia, tendo sido já utilizada pelas indústrias de tratamento de águas residuais e esgotos, papel e celulose, bem como na fabricação de produtos cosméticos (DEARFIELD et al, 1988; FRIEDMAN, 2003).

A AA consiste em um sólido cristalino, incolor, inodoro, de baixo peso molecular, formado a partir da hidratação da acrilonitrila, tendo como ponto de fusão a temperatura de 84,5°C. Trata-se de um composto biodegradável, solúvel em água, acetona e etanol, que apresenta alta mobilidade no solo e em águas subterrâneas. Tendo em vista sua alta reatividade no ar, os monômeros de AA podem polimerizar-se, passando a possuir novas propriedades (MCCOLLISTER et al, 1964; SMITH et al, 1996).

Foram identificadas como sendo fontes de exposição humana à AA, o fumo em casos de tabagismo e, principalmente, o consumo de alimentos termicamente processados, além da exposição ambiental (PRUSER, FLYNN, 2011; ERDREICH, FRIEDMAN, 2004).

No caso dos alimentos, a AA é formada na ordem de $\mu\text{g}/\text{kg}$ ao longo do processamento em altas temperaturas ($> 120^\circ\text{C}$), como na cocção, na fritura, na tostagem ou no processo de assar alimentos ricos em carboidratos (TAREKE et al, 2000; 2002), o que se dá, principalmente pela reação de Maillard entre o aminoácido asparagina e sacarídeos como a glicose e a frutose (STEDLER et al, 2002; MOTTRAM et al, 2002; ZYZAK et al, 2003). Alimentos ricos nestes dois precursores são derivados, principalmente, de produtos de origem vegetal como as batatas e cereais (e.g. aspargo, amêndoas, batata, lentilha), mas, aparentemente, não de produtos animais (FRIEDMAN, LEVIN, 2008).

A reação de Maillard apresenta implicações químicas que alteram as propriedades organolépticas dos alimentos e a biodisponibilidade de aminoácidos (FRIEDMAN, 2003). Em 1912, o químico Louis-Camille Maillard descreveu esta reação entre aminoácidos e açúcares redutores (TASSIER, 2010), contexto no qual o grupo amino da asparagina participa de uma reação de adição nucleofílica com o grupo aldeído da glicose formando uma base de Schiff, que sofre um rearranjo de Amadori (N-glicosídeo derivado de asparagina e glicose). Esse último sofre, então, desaminação e descabroxilação, quando perde a carbonila e o grupo amina para formar a AA, ou então pode seguir através das reações de Maillard para formar produtos finais de glicação avançada e polímeros castanhos nitrogenados conhecidos como melanoidinas, que dão a cor e o aspecto característicos dos alimentos cozidos ou assados. Como referido anteriormente, esta via parece apresentar maior relevância na formação de AA nos alimentos (FRIEDMAN, 2003).

Um mecanismo diferente opera para a formação de AA a partir de lipídeos, uma fonte menos significativa desta (EHLING et al. apud FRIEDMAN, LEVIN, 2008). Duas vias de formação e precursores são sugeridas por meio da formação de acroleína a partir da degradação térmica do glicerol, sofrendo uma subsequente oxidação a ácido acrílico, e, finalmente, reagindo com a amônia para formar a AA (SHIBAMOTO, 1987; YASUHARA et al, 2003), podendo, ainda, o ácido acrílico, ser formado a partir do ácido aspártico (STADLER et al, 2003).

Os níveis de AA nos alimentos tendem a aumentar com o tempo de cozimento e com a temperatura. Experimentos realizados no *National Center for Food Safety and Technology* (NCFST), demonstraram que os níveis de AA nos alimentos cozidos dependem das condições e o grau de "cozimento", medido pelo nível de escurecimento da superfície (JACKSON, ALTAHER, 2005). Isso implica, principalmente, na manipulação de duas variáveis: tempo e temperatura.

1.1 RISCOS POTENCIAIS DA ACRILAMIDA NA DIETA À SAÚDE HUMANA

Em 24 de abril de 2002, a *Swedish National Food Administration*, aliada a um grupo de pesquisadores da Universidade de Estocolmo, alertou o mundo, por meio de sua publicação, para os potenciais riscos à saúde relacionados à ingestão de alimentos fritos e assados por conta da ingestão associada de AA (LOFSTEDT, 2003). Estudos prévios que mostravam efeitos carcinogênicos da AA administrada via oral em animais experimentais (JOHNSON et al, 1986; FRIEDMAN et al, 1995), aliados a análises de alimentos onde foram

constatadas concentrações até 500 vezes maiores que a permitida em água potável pela Organização Mundial da Saúde, estabeleciam suporte para este alerta (LOFSTEDT, 2003). Ainda, na mesma época, produtos como batatas chips apresentaram uma rápida e expressiva redução de procura por parte dos consumidores, no entanto, pesquisadores e jornalistas consideraram que o alarde teria sido exagerado e mal colocado, o que fez com que após poucos dias as pessoas retomassem seu consumo habitual (LOFSTEDT, 2003).

Sabe-se que a AA ingerida é absorvida em grande parte pelo organismo (FUHR et al, 2006). Com base em estudos experimentais, especula-se que a absorção por inalação ou exposição dérmica seja menor que por via oral (SUMNER et al, 2003). As propriedades da molécula de AA possibilitam a sua rápida distribuição pelos tecidos corporais (HASHIMOTO, ALDRIDGE, 1970; MILLER et al, 1982; IKEDA et al, 1987; DOERGE et al, 2005a; 2005b) e seu metabolismo segue principalmente duas rotas: a epoxidação e a conjugação com a glutathione. A AA é biotransformada *in vivo* ao epóxido glicidamida (GHANAYEM et al, 2005).

Tanto a AA quanto a glicidamida (GA) são conjugadas com a glutathione e eliminadas como derivados do ácido mercaptúrico pela urina, principal rota de excreção dos metabólitos da AA em humanos (BOETTCHER et al, 2005; FUHR et al, 2006). Ambos são compostos reativos que formam adutos com proteínas. Diferentemente da AA, a glicidamida forma também bases com o DNA (SEGERBÄCK et al, 1995; BESARATINIA, PFEIFER, 2004; 2007), por conta disso, o metabólito glicidamida é considerado o fator genotóxico chave da exposição à AA (PAULSSON et al, 2001).

A AA tem sido relatada como cancerígena em estudos com animais após administração oral. Em dois estudos de longo prazo em ratos, observou-se o aumento significativo na ocorrência de tumores de glândulas mamárias em ratas, e de testículos em ratos, além do aumento de tumores da glândula tireóide, sistema nervoso central, útero, glândula do clítoris e tecidos orais (JOHNSON et al, 1986; FRIEDMAN et al, 1995). Por outro lado, estudos com animais sugerem uma exposição interna relativa de no mínimo 2 e 4 vezes menor para glicidamida, a partir de AA na dieta humana, em comparação com ratos e camundongos, respectivamente. Isto deve ser considerado para a avaliação quantitativa de risco de câncer em humanos (FUHR et al, 2006).

Em humanos, os dados ainda são inconclusivos. Uma série de estudos epidemiológicos de base populacional têm investigado a relação da ingestão de AA na dieta com a incidência de câncer sugerindo, aparentemente, a falta de um maior risco à exposição alimentar de AA (MUCCI et al, 2003; MUCCI et al, 2004; MUCCI et al, 2005; MUCCI et al,

2006; PELUCCHI et al, 2006). No entanto, contrapondo-se aos achados anteriores, um grupo de pesquisadores da Holanda demonstrou aumento dos riscos de câncer de endométrio e de ovário em mulheres pós-menopausa com a maior ingestão de AA na dieta, particularmente entre não-fumantes (HOGERVORST et al, 2007). Em recente revisão o mesmo grupo aponta para indícios epidemiológicos de que a AA possa causar câncer em humanos e que estas indicações são mais evidentes para câncer pós-menopausa de endométrio e ovário. Embora a revisão aponte outros indícios de correlação entre a exposição da AA da dieta e outros tipos de câncer, ressalta a necessidade de que as associações observadas sejam mais investigadas (HOGERVORST et al, 2010).

1.2 CONSUMO DE ACRILAMIDA E RECOMENDAÇÕES

Estima-se que a ingestão diária de AA, presente em alimentos como café, cereais matinais, biscoitos, batata frita e batata chips (FRIEDMAN, LEVIN, 2008), seja na faixa de 0,3-2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC/dia para a população em geral (WHO, 2005). Na Suécia, Noruega e Holanda, as estimativas de exposição por meio de alimentos giram em torno de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC/dia (DYBING et al, 2005), sendo que nestes países os alimentos que mais contribuem para a exposição são a batata frita, a batata chips, o café, os pães e os pães torrados. No Brasil, segundo os dados de consumo alimentar fornecidos pela Pesquisa de Orçamentos Familiares do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, estima-se que a ingestão alimentar de AA corresponda, em média, a 0,14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC/dia, e verifica-se que os alimentos que mais contribuem para a sua exposição são a batata frita (57%), o café (14%), a farinha de mandioca (8%), o biscoito salgado (7%) e o pão francês (4%) (ARISSETO, TOLEDO, 2008).

O conteúdo de AA em produtos disponíveis no mercado brasileiro são compatíveis com relatos em outros países (ARISSETO et al, 2007). Em diversos casos, a estimativa de ingestão de AA para crianças, adolescentes e homens mais jovens foram considerados significativamente maiores do que para os adultos em geral, isso porque, as crianças apresentam menor peso corporal médio quando comparadas aos adultos, além de uma provável maior ingestão de alimentos ricos em AA (DYBING et al, 2005).

É importante destacar que o método de escolha para determinar o consumo de AA para avaliar associação com risco em estudos epidemiológicos, tem se baseado na ingestão de AA a partir de questionários de frequência alimentar associados a bases de dados contendo o teor de AA dos alimentos (OUTZEN et al, 2011). Segundo Olesen et al (2008) esta metodologia pode limitar a confiabilidade dos dados coletados. O mesmo grupo de

pesquisadores publicou um dos primeiros trabalhos a associar a incidência de câncer com a exposição à AA e glicidamida usando adutos de acrilamida-hemoglobina (AA-Hb) e glicidamida-hemoglobina (GA-Hb) como biomarcadores (OLESEN et al, 2008). Há, porém, segundo Hogevoorst et al (2010), vários fatores relacionados a estes biomarcadores que podem reduzir a correlação entre os questionários de frequência alimentar, limitando também a sua interpretação. A direta relação da dieta avaliada por questionário de frequência alimentar e a concentração de adutos, embora relatada, é limitada pelo número de participantes dos estudos (SUMNER et al, 1999; BJELLAAS et al, 2005). Outros métodos de avaliação da exposição alimentar a AA incluem o cálculo do consumo a partir dos metabólitos (HARTMANN et al, 2008). Mais recentemente, Wilson et al (2009), validaram um questionário de frequência alimentar para estimar a ingestão dietética da AA estabelecendo correlação com estes adutos.

Considerando-se a neurotoxicidade da substância, a ingestão diária tolerável de AA foi estimada em 40 µg/kg PC/dia, enquanto que para o câncer estimou-se 2,6 e 16 µg/kg PC/dia com base em AA ou glicidamida, respectivamente (TARDIFF et al, 2010).

Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), em sua última atualização (17 de junho de 2011), a AA está classificada no grupo 2A, assim, sendo considerada provavelmente carcinogênica para humanos. No entanto, segundo a Organização Mundial da Saúde, as informações disponíveis sobre a AA até o presente momento, reforçam conselhos gerais sobre alimentação saudável, incluindo moderar o consumo de alimentos fritos e gordurosos. A referida Organização afirma que não há provas suficientes acerca da quantidade de AA nos diferentes tipos de alimentos para a recomendação de evitar qualquer produto alimentar em particular. Sugere-se, com base no princípio da precaução, que a atual abordagem de gestão de riscos para promover níveis de AA nos alimentos tão baixos quanto razoavelmente possível (*ALARA – As Low As Reasonably Achievable*) deve ser mantida. Assim como, a idéia de que as autoridades de segurança alimentar prestem aconselhamento a nível de saúde pública com o objetivo de limitar a ingestão de alimentos contendo altos níveis de AA, principalmente alimentos sem qualquer benefício conhecido para a saúde, tais como batatas fritas e batatas chips (HOGERVORST et al, 2010).

Por outro lado considerando que a taxa de formação da AA é proporcional à concentração de cada um dos dois precursores presentes no alimento, a redução de conteúdo de asparagina ou de glicose pode ser uma alternativa para reduzir a formação de AA. Para diminuir os níveis de asparagina pode-se listar estratégias como a seleção de cultivares disponíveis com menores teores de asparagina, a hidrólise da asparagina, e a manipulação de genes codificantes de enzimas que regulam a biossíntese da asparagina (FRIEDMAN, 2003).

Outro método sugerido é acetilação da asparagina para N-acetilasparagina, evitando a formação de N-glicosídeos intermediários da formação da AA (FRIEDMAN, 1978).

Como alternativa no caso da AA já formada, a redução de seus teores é possível através da hidrólise da AA a ácido acrílico e amônia, assim como pela polimerização induzida da AA formando poliacrilamida (FERNANDEZ et al, 2003 apud FRIEDMAN, 2003) e a manipulação do pH de cozimento dos alimentos (JUNG et al, 2003). O controle da umidade e da carga térmica (tempo de reação *versus* temperatura) também podem ser parâmetros manipulados para minimizar a formação de AA (BLANK et al, 2005). Experimentos avaliando diferentes condições do binômio tempo/temperatura indicam que os níveis de AA podem ser reduzidos em até 58% com a redução da temperatura (PALAZOGLU, GÖKMEN, 2008).

2 JUSTIFICATIVA

Os efeitos da exposição ambiental à AA, assim como resultados oriundos da experimentação animal, aliados à recente literatura com foco na exposição alimentar em humanos, apontam para a necessidade da busca de evidências relativas aos efeitos deletérios da AA. Apesar de recente revisão focada na experimentação animal e exposição em humanos, há carência de uma revisão sistemática da literatura.

A avaliação do consumo de AA a partir da dieta é de extrema importância para associá-la aos desfechos. Ela ocorre a partir de estimativas de ingestão por meio de inquéritos alimentares e/ou uso de biomarcadores associados à estimativas de consumo. Porém, a variabilidade do teor de AA nos alimentos, as limitações relativas aos inquéritos alimentares e as indefinidas correlações com os biomarcadores limitam a informação.

Portanto, considerando as ainda inconclusivas relações entre o consumo alimentar de AA e desfechos relacionados a efeitos deletérios sobre a saúde humana, uma revisão sistemática da literatura poderá contribuir para apontar evidências de sua toxicidade e potenciais conseqüências para a saúde.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Revisar sistematicamente a literatura quanto a relações entre o consumo alimentar de acrilamida e desfechos relacionados a efeitos deletérios sobre a saúde humana

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar a literatura quanto aos métodos de avaliação de consumo de acrilamida
- Revisar a literatura quanto aos desfechos relacionados a efeitos deletérios sobre a saúde humana

REFERÊNCIAS

ARISSETO, AP. et al. Determination of acrylamide levels in selected foods in Brazil. **Food Addit Contam.** v. 24, n. 3, p. 236-41, Mar. 2007.

ARISSETO, AP.; TOLEDO, MCF. Estimativa preliminar da ingestão de acrilamida no Brasil. **Rev. Bras. Toxicol.** v. 21, n.1, p. 9-14, 2008.

BESARATINIA, A.; PFEIFER, GP. A review of mechanisms of acrylamide carcinogenicity. **Carcinogenesis.**, v. 28 n. 3, p. 519-28, mar. 2007.

BESARATINIA, A.; PFEIFER GP. Genotoxicity of acrylamide and glycidamide. **J Natl Cancer Inst.** v. 96, n. 13, p. 1023-9, Jul. 2004.

BJELLAAS T, et al. G. Determination and quantification of urinary metabolites after dietary exposure to acrylamide. **Xenobiotica.** v. 35, n. 10-11, p. 1003-18. Oct-Nov. 2005.

BLANK, I. et al. Mechanisms of acrylamide formation: Maillard-induced transformation of asparagine. **Adv Exp Med Biol.** v. 561, p. 171-89, 2005.

BOETTCHER, MI. et al. Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. **Mutat Res.** v. 580, n. 1-2, p. 167-76, Fev. 2005.

DEARFIELD, KL. et al. Acrylamide: its metabolism, developmental and reproductive effects, genotoxicity, and carcinogenicity. **Mutat Res.** v. 195, n. 1, p. 45-77, Jan. 1988.

DOERGE, DR. et al. Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in B6C3F1 mice. **Toxicol Appl Pharmacol.** v. 202, n. 3, p. 258-67, Fev. 2005a.

DOERGE, DR. et al. Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats. **Toxicol Appl Pharmacol.** v. 208, n. 3, p. 199-209, Nov. 2005b.

DYBING, E. et al. Human exposure and internal dose assessments of acrylamide in food. **Food Chem Toxicol.** v. 43, n. 3, p. 365-410, Nov. 2005.

ERDREICH, LS.; FRIEDMAN, MA. Epidemiologic evidence for assessing the carcinogenicity of acrylamide. **Regul Toxicol Pharmacol.** v. 39, n. 2, p.150-7. Abr. 2004.

FRIEDMAN, M.; LEVIN, CE. Review of methods for the reduction of dietary content and toxicity of acrylamide. **J Agric Food Chem.** v. 56, n. 15, p. 6113-40, Ago. 2008.

FRIEDMAN, M. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review. **J Agric Food Chem.** v. 51, n. 16, p. 4504-26, Jul. 2003.

FRIEDMAN, M. Inhibition of lysinoalanine synthesis by protein acylation. **Adv Exp Med Biol.** v. 105, p. 613-48.1978.

FRIEDMAN, MA.; DULAK, LH.; STEDHAM, MA. A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. **Fundam Appl Toxicol.** v. 27, n. 1, p. 95-105, Ago. 1995.

FUHR, U. et al. Toxicokinetics of acrylamide in humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for acrylamide carcinogenicity. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** v. 15, n. 2, p. 266-71, Fev. 2006.

GHANAYEM, BI. et al. Role of CYP2E1 in the epoxidation of acrylamide to glycidamide and formation of DNA and hemoglobin adducts. **Toxicol Sci.** v. 88, n. 2, p. 311-8, Dez. 2005.

HARTMANN, EC. et al. Hemoglobin adducts and mercapturic acid excretion of acrylamide and glycidamide in one study population. **J Agric Food Chem.** v. 56, n. 15, p. 6061-8. Ago. 2008.

HASHIMOTO, K.; ALDRIDGE, WN. Biochemical studies on acrylamide, a neurotoxic agent. **Biochem Pharmacol.** v. 19, n. 9, p. 2591-604, Set. 1970.

HOGERVORST, JG. et al. A prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and breast cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** v. 16, n. 11, p. 2304-13, Nov. 2007.

HOGERVORST, JG. et al. The carcinogenicity of dietary acrylamide intake: a comparative discussion of epidemiological and experimental animal research. **Crit Rev Toxicol.** v. 40, n. 6, p. 485-512, Jul. 2010.

IKEDA, GJ. et al. Comparative tissue distribution and excretion of [1-14C]acrylamide in beagle dogs and miniature pigs. **Food Chem Toxicol.** v. 25, n. 11, p. 871-5, Nov. 1987.

JACKSON, LS.; AL-TAHER, F. Effects of consumer food preparation on acrylamide formation. **Adv Exp Med Biol.** v. 561, p. 447-65. 2005.

JOHNSON, KA. et al. Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. **Toxicol Appl Pharmacol.** v. 85, n. 2, p. 154-68, Set. 1986.

JUNG, MY.; CHOI, DS.; JU, JW. A novel technique for limitation of acrylamide formation in fried and baked corn chips and in French fries. **J. Food Sci.** v. 68, n.4, p. 1287-1290, Mai. 2003

LOFSTEDT, RE. Science communication and the Swedish acrylamide "alarm". **J Health Commun.** v. 8, n. 5, p. 407-32, Set-Out. 2003.

MCCOLLISTER, DD., OYEN, F.; ROWE, VK. Toxicology of Acrylamide. **Ther Ggw.** v. 103, p. 172-81, Mar. 1964.

MILLER, MJ.; CARTER, DE.; SIPES, IG. Pharmacokinetics of acrylamide in Fisher-344 rats. **Toxicol Appl Pharmacol.** v. 63, n. 1, p. 36-44 Mar. 1982.

MOTTRAM, DS.; WEDZICHA, BL., DODSON, AT. Acrylamide is formed in the Maillard reaction. **Nature.** v. 419, n. 6906, p. 448-9, Out. 2002.

MUCCI, LA.; ADAMI, HO.; WOLK, A. Prospective study of dietary acrylamide and risk of colorectal cancer among women. **Int J Cancer.** v. 118, n. 1, p. 169-73, Jan. 2006.

MUCCI, LA. et al. Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a population-based study in Sweden. **Br J Cancer.** v. 88, n. 1, p. 84-9, Jan. 2003

MUCCI, LA. et al. Dietary acrylamide and risk of renal cell cancer. **Int J Cancer.** v. 109, n. 5, p. 774-6, Mai. 2004.

MUCCI, LA. et al. Acrylamide intake and breast cancer risk in Swedish women. **JAMA.** v. 293, n. 11, p. 1326-7, Mar. 2005.

OLESEN, PT. et al. Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the Danish Diet, Cancer and Health Study. **Int J Cancer.** v. 122, n. 9, p. 2094-100, Mai. 2008.

OUTZEN, M et al. Dietary determinants for Hb-acrylamide and Hb-glycidamide adducts in Danish non-smoking women. **Br J Nutr.** v.105, p.1381-7, 2011.

PALAZOGLU, TK.; GÖKMEN V. Reduction of acrylamide level in french fries by employing a temperature program during frying. **J Agric Food Chem.** v. 56, n. 15, p. 6162-6, Ago. 2008.

PAULSSON, B. et al. The multiplicative model for cancer risk assessment: applicability to acrylamide. **Carcinogenesis.** v. 22, n. 5, p. 817-9, Mai. 2001.

PELUCCHI, C. et al. Dietary acrylamide and human cancer. **Int J Cancer.** v. 118, n. 2, p. 467-71, Jan. 2006.

PRUSER, KN.; FLYNN, NE. Acrylamide in health and disease. **Front Biosci (Schol Ed).** v. 1, n. 3, p.41-51, Jan. 2011.

SEGERBÄCK, D. et al. Formation of N-7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)guanine in DNA of the mouse and the rat following intraperitoneal administration of [¹⁴C]acrylamide. **Carcinogenesis.** v. 16, n. 5, p. 1161-5, Mai. 1995.

SMITH, EA.; PRUES, SL.; OEHME, FW. Environmental degradation of polyacrylamides. 1. Effects of artificial environmental conditions: temperature, light, and pH. **Ecotoxicol Environ Saf.** v. 35, n. 2, p. 121-35, Nov. 1996.

STADLER, RH. et al. Acrylamide from Maillard reaction products. **Nature.** v. 419, n. 6906, p. 449-50, Out. 2002.

STADLER, RH. et al. Formation of vinylogous compounds in model Maillard reaction systems. **Chem Res Toxicol.** v. 6, n. 10, p. 1242-50, Out. 2003.

SUMNER, SC. et al. Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. **Toxicol Sci.** v. 75, n. 2, p. 260-70, Out. 2003.

SUMNER SC, et al. Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. **Chem Res Toxicol.** v. 12, n. 11, p.1110-6. Nov.1999.

TARDIFF, RG. et al. Estimation of safe dietary intake levels of acrylamide for humans. **Food Chem Toxicol.** v. 48, n. 2, p. 658-67, Fev. 2010.

TAREKE, E. et al. Acrylamide: a cooking carcinogen? **Chem Res Toxicol.** v. 13, n. 6, p. 517-22, Jun. 2000.

TAREKE, E. et al. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. **J Agric Food Chem.** v. 50, n. 17, p. 4998-5006, Ago. 2002.

TESSIER, FJ. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation. **Pathol Biol (Paris).** v. 58, n. 3, p. 214-9, Jun. 2010.

UMANO, K.; SHIBAMOTO, K. Analysis of acrolein from heated cooking oils and beef fat. **J Agric. Food Chem.** v. 35, n. 6, p. 909-12, Nov, 1987.

WILSON, KM. et al. Validation of a food frequency questionnaire measurement of dietary acrylamide intake using hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide. **Cancer Causes Control.** v. 20, n. 3, p. 269-78, Abr. 2009.

World Health Organization. (2005) Summary Report of the Sixty-Fourth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additive (JECFA). Rome, Italy. The ILSI Press International Life Sciences Institute, Washington DC. pp. 1-47.

YASUHARA, A. et al. Gas chromatographic investigation of acrylamide formation in browning model systems. **J Agric Food Chem.** v. 51, n. 14, p. 3999-4003, Jul. 2003.

ZYZAK, DV. et al. Acrylamide formation mechanism in heated foods. **J Agric Food Chem.** v. 51, n. 16, p. 4782-7, Jul. 2003.

IARC: Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-102
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>

4 ARTIGO DE REVISÃO: “EXPOSIÇÃO ALIMENTAR À ACRILAMIDA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA”

4.1 PERIÓDICO DE ESCOLHA

Nutrition Reviews

Editor(es) Científico(s): International Life Sciences Institute

Área(s): Nutrição

Fator de Impacto: 4,077 (**ISI Journal Citation Reports® Ranking: 2010**)

Editor/distribuidor: EBSCO ISSN: 0029-6643

Exposição alimentar à acrilamida: uma revisão sistemática

Dietary acrylamide exposure: a systematic review

*Álvaro Marchand Vinhas**, *Bárbara Pelicoli Riboldi**, *Júlia Dubois Moreira**, *Ingrid Dalira Schweigert Perry*[§]*

*Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, UFRGS; Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição HCPA/UFRGS

[§]Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Endereço para correspondência:
Ingrid D. Schweigert Perry
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Centro de Pesquisa Clínica - Prédio 21
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Porto Alegre - RS. CEP 90035-903
Fone: 55 51 3359 6326
55 51 9157 3192
Fax: 55 51 3359 7674
Email: atputp@gmail.com

1 **RESUMO**

2

3 **Introdução:** A acrilamida (AA), um provável carcinógeno humano está presente em
4 alimentos fontes de carboidratos aquecidos a altas temperaturas.

5 **Objetivo:** Revisar sistematicamente a literatura quanto aos métodos de avaliação da
6 exposição alimentar à AA e seus efeitos sobre a saúde humana.

7 **Métodos:** A busca foi realizada na base de dados MedLine. Artigos foram selecionados pela
8 leitura dos títulos e resumos antes da leitura integral ($\kappa=0,824$) e elegíveis quando avaliavam
9 algum dos desfechos: consumo alimentar de AA, uso de biomarcadores concomitantemente à
10 avaliação de exposição alimentar a AA e estudos avaliando riscos da exposição alimentar à
11 saúde humana. Dados foram extraídos por 3 revisores e checados por um quarto revisor.

12 **Resultados:** Nos 60 artigos analisados, a avaliação de exposição alimentar apresenta-se
13 heterogênea e com limitações, influenciando, possivelmente, a validade dos desfechos
14 encontrados sobre a saúde humana.

15 **Conclusão:** Avaliação do risco da exposição alimentar à acrilamida necessita do
16 desenvolvimento de métodos de qualidade para avaliação da exposição dietética, além de
17 bases de dados validadas.

18

19 Palavras chave: Acrilamida. Exposição alimentar. Riscos. Humanos.

20

21

22

23

24

25

26 **ABSTRACT**

27

28 **Introduction:** Acrylamide (AA), a probable human carcinogen is present in carbohydrate
29 foods heated to high temperatures.

30 **Objective:** To systematically review the literature on methods for assessing dietary exposure
31 to AA and its effects on human health.

32 **Methods:** A search was conducted in MEDLINE database. Articles were selected by reading
33 the titles and abstracts before the full reading ($\kappa = 0.824$) and eligible when any of the
34 outcomes evaluated: food intake of AA, concomitant use of biomarkers for the assessment of
35 dietary exposure to AA and studies evaluating the risk of dietary exposure human health.
36 Data were extracted by 3 reviewers and checked by a fourth reviewer.

37 **Results:** In 60 articles evaluated the dietary exposure assessment was heterogeneous and with
38 limitations and possibly influencing the validity of the outcomes found on human health.

39 **Conclusion:** Risk assessment of dietary exposure to acrylamide requires the development of
40 methods for quality assessment of dietary exposure and validated databases.

41

42 Key words: Acrylamide. Dietary exposure. Risks. Humans.

43

44

45

46

47

48

49

50

51 INTRODUÇÃO

52

53 A acrilamida (AA) é um sólido cristalino, incolor, inodoro, de baixo peso molecular
54 formado a partir da hidratação da acrilonitrila, tendo como ponto de fusão a temperatura de
55 84,5°C. Trata-se de um composto biodegradável, solúvel em água, acetona e etanol, que
56 apresenta alta mobilidade no solo e em águas subterrâneas.^{1,2} É utilizada na indústria desde a
57 década de 50 como um intermediário na produção de poliacrilamidas³ e, atualmente, é mais
58 usada em pesquisas laboratoriais para eletroforese e cromatografia.⁴

59 No ano de 2002 foi descoberta a formação de AA em alguns alimentos submetidos a
60 altas temperaturas,⁵ Sendo formada na ordem de µg/kg ao longo do processamento em
61 temperaturas > 120 ° C, como na cocção, na fritura, na tostagem ou no processo de assar
62 alimentos ricos em carboidratos,⁶ o que se dá, principalmente pela reação de Maillard entre o
63 aminoácido asparagina e sacarídeos como a glicose e a frutose.^{5,7,8} Alimentos ricos nestes
64 dois precursores são derivados, principalmente, de produtos de origem vegetal como as
65 batatas, cereais, amêndoas, lentilha, aspargo, mas, aparentemente, não de produtos animais⁹ e
66 são, conseqüentemente, grandes fontes de AA quando submetidos ao cozimento.

67 A AA e seu metabólito glicidamida (GA) são conjugadas com a glutatona e
68 eliminadas como derivados do ácido mercaptúrico pela urina, principal rota de excreção dos
69 metabólitos da AA em humanos.¹⁰⁻¹² Ambos são compostos reativos que formam adutos com
70 proteínas. Tanto o ácido mercaptúrico na urina quanto os adutos de hemoglobina são
71 utilizados como biomarcadores em estudos para estimar o consumo de AA.¹³⁻¹⁵

72 No ano de 2002 a *Swedish National Food Administration* alertou o mundo para os
73 potenciais riscos à saúde relacionados à ingestão de alimentos fritos e assados por conta da
74 exposição associada de AA, baseada na análise de alimentos contendo níveis até 500 vezes
75 mais elevados que o permitido em água potável pela OMS¹⁶. Estudos prévios mostravam

76 efeitos neurológicos em humanos expostos à AA ambiental¹⁷ e carcinogênicos em animais
77 experimentais expostos à AA administrada via oral, tais como tumores de glândulas
78 mamárias em ratas, e de testículos em ratos machos, além do aumento de tumores de glândula
79 tireóide, sistema nervoso central, útero, glândula do clítoris e tecidos orais.^{18,19} A
80 reprodutibilidade destes dados em humanos, contudo, é pouco consistente até o momento, e
81 apoia-se, em sua maioria, em estudos epidemiológicos prospectivos de base populacional,
82 cujos métodos de aferição de consumo de AA baseiam-se em principalmente em inquéritos
83 alimentares, como o questionário de frequência alimentar (QFA) e tabelas de conversão e, em
84 menores proporções na formação de adutos, ou ainda, com os dois métodos conjugados.^{3,20}

85 Baseado nestas informações o objetivo deste estudo é revisar sistematicamente a
86 literatura quanto aos métodos de avaliação da exposição alimentar à AA, assim como seus
87 efeitos na saúde.

88

89

90 **MATERIAIS E MÉTODOS**

91

92 **Estratégia de busca**

93 A busca foi realizada de forma independente por dois revisores (A.M.V. e B.P.R.) em
94 bases de dados eletrônicas (MedLine) utilizando como limites publicações de 2000 a 2011 e
95 humanos, sendo foram utilizados os seguintes termos e combinações: (Acrylamides) OR
96 Acrylamide AND (((Food) OR Diet) OR Diets) OR Cooking and (Acrylamides) OR
97 Acrylamide AND intake. Artigos foram selecionados inicialmente pela leitura dos títulos e
98 resumos antes da leitura integral. O índice Kappa foi calculado para avaliar a concordância
99 entre dois revisores independentes (A.M.V. e B.P.R.). Revisões e discordâncias foram
100 avaliadas por um terceiro revisor (I.S.P.).

101 **Crítérios de Exclusão e Inclusão**

102 Artigos foram considerados elegíveis quando avaliavam algum dos seguintes
103 desfechos: consumo alimentar de AA, uso de biomarcadores concomitantemente à avaliação
104 de exposição alimentar a AA e estudos avaliando riscos da exposição alimentar à saúde
105 humana.

106 Artigos escritos em idiomas outros que não inglês, alemão ou espanhol foram
107 excluídos. Artigos com animais experimentais, assim como revisões, estudos bromatológicos,
108 artigos envolvendo AA sintética, opiniões de autores ou instituições, comparações entre
109 métodos de dosagem de adutos exclusivamente, comparações de adutos de AA
110 exclusivamente entre fumantes e não fumantes, artigos envolvendo apenas polimorfismos,
111 exposição transplacentária ou ainda ambiental também foram excluídos.

112

113

114 **Extração dos dados**

115 A extração dos dados foi realizada por 3 revisores (A.M.V.; B.P.R.; J.D.M.) e checada
116 por um revisor responsável (I.S.P), usando planilha pré-definida elaborada pelos autores. Os
117 dados extraídos incluíam autores, ano de publicação, características da amostra quando
118 aplicável, objetivos, métodos e desfechos dos estudos.

119

120

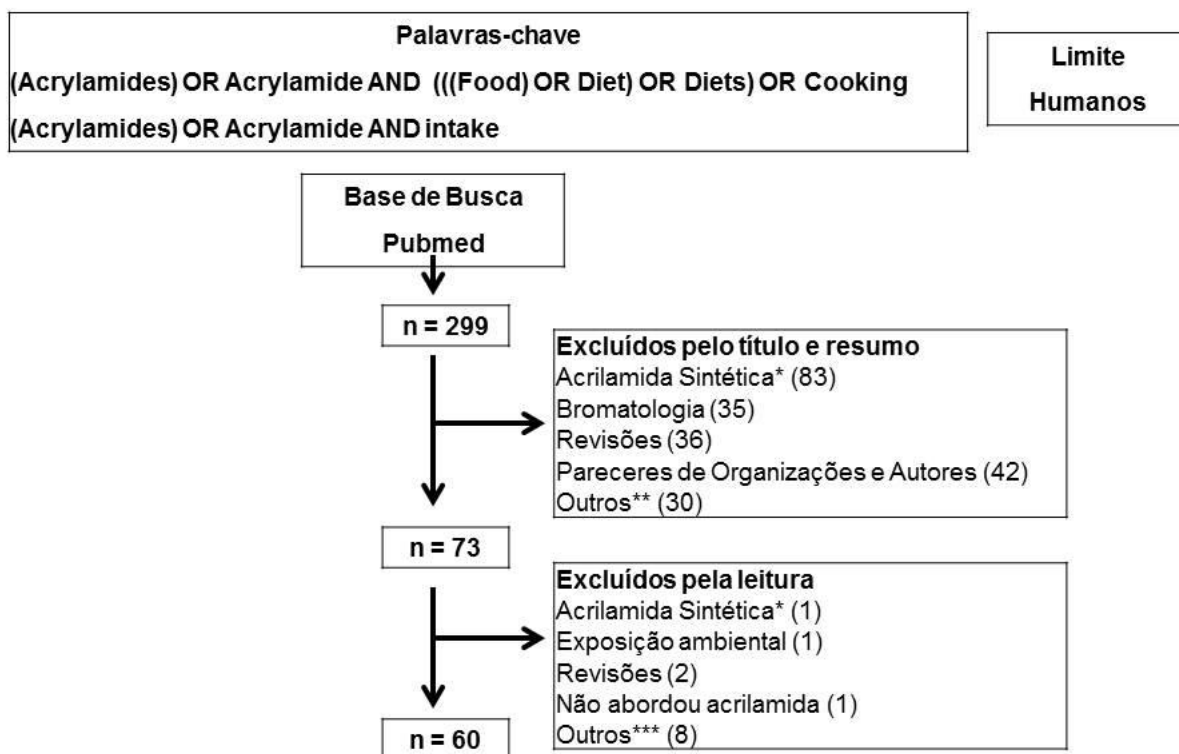
121 **RESULTADOS**

122

123 **Seleção e caracterização dos estudos incluídos**

124 A sistemática utilizada para a revisão está sumarizada na Figura 1. Utilizando a
125 estratégia de busca, foram encontrados 299 trabalhos, dentre os quais 226 foram excluídos

126 por título ou resumo não relacionados. A concordância entre os revisores foi $\kappa=0,824$
 127 ($p<0,001$). Portanto, 73 artigos foram revisados integralmente, sendo que 60 atingiram os
 128 critérios de inclusão, contendo dados disponíveis para ao menos um dos desfechos.



*in vivo, ex vivo

**artigos em outra língua que não inglês, alemão ou espanhol; comparação restrita entre fumantes e não fumantes

***não envolviam alimentos: polimorfismos (2); efeito exclusivo do tabaco (4); comparação entre métodos de dosagens de adultos (1); exposição transplacentária (1)

129

130 **Figura 1.** Processo de revisão da literatura.

131

132 Os artigos incluídos são apresentados em duas tabelas resultantes de categorização
 133 dos mesmos considerando: a) exposição dietética a AA, avaliação de consumo alimentar,
 134 suas principais fontes e uso de biomarcadores como método de avaliação de exposição
 135 alimentar (toxicocinética) e b) estudos incluindo avaliação de risco para a saúde humana.

136 As investigações foram predominantemente realizadas envolvendo sujeitos de estudo

137 suecos³³⁻⁴⁹ e holandeses,⁵⁰⁻⁵⁹ além de alemães,⁶⁰⁻⁶⁴ noruegueses,⁶⁵⁻⁶⁸ poloneses,⁶⁹⁻⁷¹

138 americanos,⁷²⁻⁷⁴ dinamarqueses,^{75,76} belgas,^{77,78} ingleses,⁷⁹ ingleses e irlandeses,⁸⁰ italianos,⁸¹

139 italianos e suíços^{82,83} e apenas um envolvendo finlandeses,⁸⁴ espanhóis,⁸⁵ vietnamitas⁸⁶ e
140 egípcios.⁸⁷

141 Os estudos relativos à exposição alimentar a AA abrangiam vários ciclos de vida, a
142 exemplo do estudo de Tran et al.,⁷² de Arriba-Lorenzo et al.,⁸⁵ Mojkska et al.,⁶⁹ Bonn et al.⁵²
143 e Saleh et al.⁸⁷ que avaliaram crianças e adultos, os estudos de Gielecinska et al.⁷⁰ e Hilbig et
144 al.,⁶⁴ que avaliaram a ingestão de AA em crianças e adolescentes; o estudo de Heudorf et al.⁶⁰
145 que avaliou exposição a AA e metabólitos resultantes em crianças e Kütting et al.⁶² que
146 igualmente avaliou a exposição a AA e metabólitos resultantes em crianças, adultos e idosos
147 (3-84 anos); o estudo de Fohgelberg et al.³⁵ que avaliou exposição a AA pelo leite materno e
148 alimentos infantis. Contudo, a maioria dos estudos abrangia adultos e idosos (Tabela 1).

149 Por outro lado, a estimativa de risco foi efetivamente maior em adultos e idosos. Em
150 adolescentes, o estudo de Matthys et al.⁷⁸ avaliou risco de câncer e o estudo de Konings et
151 al.⁵⁰ avaliou crianças, adultos e idosos quanto a exposição e risco estimado de câncer e
152 neurotoxicidade, assim como o estudo de Dybing et al.⁶⁸ que avaliou risco de câncer em
153 adolescentes e adultos e Claeys et al.⁷⁷ que avaliou risco de genotoxicidade e
154 carcinogenicidade em adolescentes e outros (Tabela 2).

155 Enquanto a maioria dos artigos avaliando risco envolve estudos populacionais (Tabela
156 2), a avaliação de consumo inclui também estudos experimentais, transversais e de intervenção
157 (Tabela 1). Apenas seis estudos se caracterizam como experimentais, sendo um destes com
158 intervenção em grupos recebendo alimentos ricos em AA e grupo recebendo alimentação
159 pobre em AA seguida de avaliação da concentração de metabólitos decorrentes utilizando
160 biomarcadores,⁸⁸ outro envolvendo intervenção dietética com alimentos reduzidos em AA
161 comparativamente a controle com dieta normal,⁸⁹ outro avaliando o efeito do jejum e da
162 realimentação sobre metabólitos urinários de AA⁹⁰ e, ainda, estudo avaliando a toxicocinética
163 da AA após o consumo de uma refeição contendo AA⁹¹ (Tabela 1). Os demais estudos

164 experimentais avaliaram a ingestão crônica de alimentos ricos em AA e estresse oxidativo ou
165 inflamação,⁷¹ técnica de preparo e consumo de alimentos contendo carboidratos e submetidos
166 a diferentes temperaturas sobre a estabilidade cromossômica⁴⁵ (Tabela 2).

167

168 **Métodos de avaliação do consumo de acrilamida**

169 Estudos envolvendo a exposição dietética a AA, avaliação de consumo alimentar e
170 suas principais fontes, além do uso de biomarcadores estão sumarizados na tabela 1.

171 Inquéritos alimentares utilizados de forma isolada, combinada, estimativas a partir de
172 consumo populacional, utilização de bases de dados, ou ainda estudos utilizando adutos para
173 estimar a exposição alimentar ou adutos aliados a inquéritos alimentares foram detectados na
174 revisão.

175 Os inquéritos alimentares utilizados nos estudos avaliando consumo alimentar foram
176 diários alimentares,^{36,37,64,67,88,89} questionários de frequência alimentar,^{65,67,72,75} recordatórios
177 de 24 horas^{65,66,70,72,87} ou ainda registros alimentares com pesagem de alimentos.⁵² Além
178 deste, foi relatado o uso de questionários, sem especificação do tipo⁶⁰⁻⁶² e autorrelato de
179 consumo³⁴ (Tabela 1).

180 Nos estudos avaliando riscos relativos ao consumo alimentar de AA para a saúde,
181 foram utilizados predominantemente inquéritos alimentares como questionário de frequência
182 alimentar, sendo a maior parte destes estudos populacionais longitudinais,^{38-44,46-49,53-}
183 ^{59,68,73,74,76,79,81-83} a exceção do estudo de Claeys et al.⁷⁷ e Ngoan et al..⁸⁶ Além destes, foram
184 utilizados outros métodos de estimativa de exposição a partir de dados populacionais de
185 consumo⁷⁸ e abordagem probabilística⁵⁰ (Tabela 2).

186 Alguns estudos avaliavam a relação entre a ingestão de AA e metabólitos por adutos
187 de hemoglobina e acrilamida (Hb-AA) e/ou adutos de hemoglobina e glicidamida (Hb-
188 GA).^{34,36,39,72,74-76,88,} Por sua vez, Kütting et al.^{61,62} avaliaram se um questionário padronizado,

189 aliado com dados de teor de AA, consiste em uma boa ferramenta para estimar a ingestão e
190 AA usando adutos sanguíneos.

191 Vários estudos associavam métodos de exposição alimentar à AA utilizando
192 inquéritos alimentares e análise de metabólitos urinários.^{60,66,67} Já no estudo de Hartmann et
193 al.⁶³ a estimativa de consumo foi realizada utilizando o fator de excreção urinária de ácido
194 mercaptúrico, que considera que 50% da ingestão de AA é excretada dentro de 24 horas.

195 Adicionalmente, a revisão evidencia estudo investigando o consumo de etanol e sua
196 influência sobre adutos sanguíneos de AA,³³ estudo avaliando adutos urinários após o jejum⁹⁰
197 e estudo experimental avaliando a toxicocinética da AA a partir de ingestão de refeição rica
198 em AA.⁹¹

199

200 **Avaliação do teor de acrilamida nos alimentos**

201 A exposição a AA foi avaliada por dados de consumo e teores de AA obtidos de bases
202 de dados anteriores,^{64,69,70,89} por meio de análise química dos alimentos
203 consumidos,^{35,37,51,85,87} ou ainda a exposição estimada probabilisticamente.^{52,80}

204 Dentre as bases de dados utilizadas para avaliação do teor de AA nos alimentos
205 consumidas, encontram-se as *Food and Consumer Product Safety Authority* (Holanda), *Food*
206 *and Drugs Administration* (EUA), *German Federal Institute of Risk Assessment*, *Norwegian*
207 *Food Safety Authority*, *Swedish National Food Administration*, OMS, *French Agency for*
208 *Food Safety*, além de Swensson et al.³⁷ Nos estudos avaliando riscos a saúde humana, foram
209 utilizados dados da *Swedish National Food Administration*, *Swiss Federal Office of Public*
210 *Health, Food and Drugs Administration* (EUA), OMS, *French Agency for Food Safety*, além
211 de Swensson et al (2003)³⁷ que publicou dados de teores de acrilamida nos alimentos.

212

213

214 **Avaliação de risco à saúde humana**

215 A avaliação de risco foi constituída em sua grande maioria por estudos populacionais
216 longitudinais (Tabela 2), avaliando, predominantemente risco de câncer. Constituem
217 exceções o estudo de Naruszewicz et al.⁷¹ que avaliaram experimentalmente o estresse
218 oxidativo, o estudo de Abramsson-Zeterberg et al.,⁴⁵ avaliando experimentalmente a
219 estabilidade cromosômica, o estudo de Claeys et al.⁷⁷ avaliando risco de genotoxicidade além
220 de carcinogenicidade (Margin of Exposure – MOE),⁷⁸ avaliando risco de neurotoxicidade e
221 carcinogenicidade e Konings et al.⁵⁰ avaliando neurotoxicidade (Tabela 2).

222 Os tipos de câncer abordados nos estudos envolvem câncer cerebral,⁵⁴ de cabeça-
223 pescoço e tireóide,⁵⁶ da cavidade oral, faringe e laringe,⁸³ de esôfago,^{38,83} estômago,^{84,86}
224 gastrintestinal,⁵⁸ colo-retal,^{40,46,49,83,84,86} pâncreas,⁸⁴ pulmão,^{55,84} mama,^{42,48,53,59,73,74,76,79,83}
225 endométrio e ovário,^{43,44,59,74,83} próstata,^{39,41,57,83,84} urogenital^{46,57,84} e renal.^{46,47,57,81,84}

226 O risco foi avaliado por meio de análise da exposição e casos incidentes,^{40-44,47-49,53-}
227 ^{58,74,82,84} exposição comparativa a controles e casos,^{38,39,81,83,86} margem de exposição
228 calculada^{50,68,77} e exposição e estimativa de risco segundo IARC.⁷⁸

229

230

231 **DISCUSSÃO**

232

233 Desde que a formação de AA no processo de aquecimento de alimentos contendo
234 amido foi demonstrada e altos teores desta substância foram encontrados em produtos
235 alimentícios comerciais, é ampla a discussão envolvendo possíveis riscos sobre a saúde
236 humana relacionados a esta exposição alimentar.¹⁶ Informações disponíveis sobre as
237 manifestações adversas da AA ocupacional e seu principal metabólito GA indicavam
238 anteriormente que a neurotoxicidade em humanos, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e

239 carcinogenicidade em estudos em animais constituíam potenciais riscos para a saúde
240 humana.⁴

241 Níveis de evidência de estudos com animais mostram riscos aumentados de vários
242 tipos de câncer em ratos, entre eles, os de glândulas mamárias, tireóide e mesotelioma
243 escrotal.^{18,19} Em humanos, riscos de câncer de ovário e endométrio, células renais, mama e
244 cavidade oral foram identificados em estudos epidemiológicos e, embora alguns tipos de
245 câncer tenham sido encontrados em ambos, animais e humanos, como por exemplo o câncer
246 de endométrio, as diferenças e controvérsias sobre a reprodutibilidade dos resultados destes
247 estudos em humanos permanecem extremamente inconsistentes, ao que Hogervorst et al.³
248 sugerem que estudos experimentais não sejam um bom modelo.

249 Corroboram com estas considerações, os possíveis mecanismos hormonais, assim
250 como exposições internas relativas, de 2 a 4 vezes maiores em ratos e camundongos do que
251 em humanos, o que deveria ser considerado na avaliação quantitativa de risco.¹²

252 No estudo comparativo de Hogervorst et al.,³ uma retrospectiva dos resultados em
253 animais experimentais e humanos evidenciando nitidamente a controvérsia em ambos os
254 modelos, os autores, concluem que, em humanos, há especialmente a evidência de risco de
255 câncer de endométrio pós menopausa, além do ovariano. Já a relação entre a exposição
256 dietética à AA e o câncer de mama, renal, cavidade oral, pulmão, bexiga e próstata
257 mereceriam, segundo os autores, maiores investigações. Por outro lado, em meta-análise
258 conduzida por Pelucchi et al.,²⁰ os estudos disponíveis são apontados como sugestivos de
259 ausência de aumentado risco da exposição à acrilamida para a maior parte dos tipos de
260 câncer, ressaltando, porém, que as maiores associações detectadas e que requerem maior
261 monitoramento envolvem o câncer renal. Ressalta-se que este estudo contemplava também a
262 exposição ambiental no que diz respeito a cânceres de órgãos digestivos, peritônio, pâncreas
263 pulmão e rins.

264 Em nossa revisão, para além da análise do risco (não constituindo este o maior
265 enfoque) e sim razões para as inconsistências entre estudos, buscou-se inicialmente analisar as
266 limitações/adequabilidade dos métodos de avaliação de consumo alimentar humano de AA,
267 com vistas a consubstanciar os achados relativos a risco de exposição.

268 Para tanto, inicialmente foram descritos os métodos e, posteriormente os estudos
269 envolvendo riscos buscando dentre estes identificar resultados com visão crítica dos
270 inquéritos alimentares ou outros métodos de aferição de consumo utilizados, pautados no
271 princípio de que a qualidade da avaliação do consumo é determinante para a avaliação de
272 desfechos. Além destes, são apontados alguns outros aspectos determinantes para avaliação
273 dos desfechos.

274

275 **Inquéritos alimentares para avaliar o consumo de AA**

276 Segundo Mucci et al.,⁴⁶ o uso de QFAs parece ser apropriado para fazer o
277 ranqueamento dos indivíduos em categorias de altos e baixos consumidores de AA, mesmo
278 que a quantidade precisa não seja possível de ser determinada, o que poderia indicá-lo como
279 método apropriado para estudos epidemiológicos.

280 Contudo, os teores de AA nos alimentos variam amplamente dependendo do método
281 de cocção (aumentando em processos como tostagem, frituras ou assados, porém não na
282 fervura) aliados a outros parâmetros,⁹² não ficando claro o quanto um QFA típico é fidedigno
283 para medir a ingestão, uma vez que pode não considerar estes aspectos. Resultados relativos à
284 validade de QFA para medir a exposição alimentar são variados,^{34,61,65} tornando difícil saber
285 se os descontraídos resultados relativos aos riscos da AA dietética para a saúde humana,
286 especialmente o risco de câncer, são decorrentes da utilização de instrumentos inadequados
287 ou refletem realmente efeito ou falta dele no que diz respeito ao risco.⁹³ Um esforço recente
288 no sentido de aumentar a fidedignidade dos QFAs utilizados para avaliar a exposição

289 dietética à AA consiste na validação de um QFA estabelecida por meio da utilização
290 concomitante dos biomarcadores de AA, considerando adutos de hemoglobina e seu
291 metabólito, a GA, estudo no qual, porém, foi encontrada apenas uma correlação moderada.⁹³
292 Os autores concluem que a observada correlação dentro de limites baixos de validade
293 provavelmente seja devida à dificuldade de capturar detalhes sobre o processamento de
294 temperatura dos alimentos. Pode-se acrescentar como plausível explicação para a disparidade
295 de resultados que estes também derivem da diferença quantitativa em termos de itens de
296 alimentos nos diferentes questionários alimentares, variando de 63 no estudo de Lin et al.³⁸
297 até 217 no estudo de Burley et al.⁷⁹ (Tabela 2), podendo, segundo Hogervorst et al.³ ser vistas
298 associações mais significativas em QFAs mais extensos. Por outro lado, QFAs muito
299 extensos podem levar ao preenchimento inadequado, por falta de motivação ou cansaço do
300 entrevistado, conferindo também um possível viés.⁹⁴ Além disto, vários estudos fazem um
301 ranqueamento de consumo a partir de alimentos específicos considerados ricos em AA
302 detectados no QFA, a exemplo do estudo de Lin et al.³⁸ (Tabela 2), com resultados
303 possivelmente difíceis de serem comparados com outros estudos.

304 Já estudos que utilizam recordatórios de 24 horas para estimar o consumo e/ou risco
305 apresentam inúmeras limitações, uma vez que não refletem hábitos alimentares, tendo sua
306 legitimidade restrita para avaliar correlação com adutos. Registros diários mais
307 representativos em número de dias poderiam ser uma alternativa mais plausível. Estudos nos
308 quais são questionados apenas determinados alimentos considerados ricos em AA, por sua
309 vez, poderiam, por um lado garantir a representatividade destes alimentos e, por outro,
310 conferir viés importante tanto na determinação de consumo (individual ou populacional)
311 quanto, principalmente, risco, a exemplo do estudo de Arribas-Lorenzo et al.,⁸⁵ onde foi
312 avaliado exclusivamente a exposição alimentar à AA derivada do consumo de batatas chips.
313 Cabe salientar que o objetivo do estudo era limitado a esta estimativa.

314 Maior precisão dos inquéritos alimentares poderia ser adquirida segundo Hogervosrt
315 et al.,³ ao se questionar sobre a utilização de alimentos tostados, oferecendo opções baseadas
316 em fotos de alimentos com diferentes graus de tostagem. Neste sentido, o estudo de Ngoan et
317 al.⁸⁶ avaliou o consumo de pacientes com câncer e controles encontrando maior exposição a
318 estes alimentos por parte dos pacientes com câncer.

319

320 **Avaliação de adutos**

321 A inacurácia dos QFAs utilizados para avaliação de risco é corroborada pela falta de
322 correlação, ou modesta correlação entre adutos de Hb-AA e estimativa de exposição
323 dietética,^{34,36,61,65,93} sendo que no estudo de Bjellaas et al.⁶⁵ também não foi encontrada
324 correlação com a excreção de ácido mercaptúrico. Por outro lado, o estudo de Tran et al.,⁷²
325 apresentado na tabela 1, buscando avaliar a exposição à acrilamida, por meio do uso de QFA
326 e utilizando adutos, mostra correlação entre os níveis de Hb-AA e Hb-GA. Curiosamente,
327 Brantsaeter et al.,⁶⁷ encontraram maior concordância entre a estimativa de ingestão de AA
328 resultante da aplicação de um QFA e excreção de metabólitos da AA na urina
329 comparativamente ao uso de diário alimentar de 4 dias com pesagem de alimentos.

330 Considerando a limitação para utilização de adutos em estudos epidemiológicos,
331 dados de reprodutibilidade intrapessoal ao longo do tempo entre adutos de hemoglobina de
332 AA e GA, e AA ingerida são sugestivos de que uma única medida deste adutos poderia servir
333 como biomarcador informativo sobre exposição a AA nestes estudos, segundo Wilson et al..⁹³
334 Dada, porém, a moderada correlação entre QFA e adutos de hemoglobina, estudos futuros
335 combinando os dois tipos de medida de exposição poderiam prover evidências mais claras
336 sobre os possíveis efeitos da AA dietética.

337 Embora os adutos sejam considerados padrão ouro para medir a exposição de AA,
338 correlação baixa ou ausente podem não significar apenas viés dos QFAs, mas também estar

339 ligadas a aspectos relacionados ao próprio biomarcador. Adutos de hemoglobina podem ser
340 usados, mas representam exposição durante os 3 ou 4 meses precedentes apenas, enquanto os
341 QFAs geralmente avaliam tempos maiores. Além disso, os adutos são expressos por g de
342 globina. Isto significa que a exposição a AA é padronizada para as concentrações de
343 hemoglobina no sangue.³ Depende, portanto, não só do quanto alguém consome de AA,
344 porém do status de hemoglobina (que, por sua vez é influenciada pelo sexo, idade, fumo
345 álcool, atividade física e dieta).⁹⁵⁻⁹⁷ Portanto, ao usar estes marcadores, estas variáveis devem
346 ser consideradas.

347 Relativamente aos metabólitos urinários, as variações nos resultados, são
348 possivelmente devidas ao fato de que estes metabólitos têm uma meia vida curta e refletem a
349 exposição à AA no período prévio de 24 horas. Os níveis de ácido mercaptúrico, por exemplo,
350 são dependentes do fato do indivíduo ter tido ou não uma refeição rica em AA, não
351 refletindo, portanto, hábitos alimentares individuais.⁶³

352

353 **Bases de dados**

354 Poucos são os estudos sobre os quais se tenha conhecimento, validando as bases de
355 dados dos teores de AA nos alimentos. A variabilidade considerável dos teores de AA entre
356 os mesmos tipos de alimentos levou a um estudo de validação para investigar se o uso de uma
357 base de dados contendo médias de teores de AA, baseado em ampla amostra e análise
358 química de alimentos holandeses (com várias amostras por alimento), poderia classificar os
359 indivíduos de acordo com o seu consumo de AA (usando dados de duplicata de diários de
360 24h e avaliação analítica dos teores de AA), encontrando-se forte correlação entre o conteúdo
361 de AA calculado das duplicatas da dieta e entre a AA quimicamente determinada, sugerindo
362 que é possível classificar os indivíduos quanto ao consumo de AA se a média, mais do que o
363 teor atual de cada alimento, é aplicada e teria validade para estudos epidemiológicos.⁵¹

364 Por outro lado, a validação desta base de dados diz respeito a alimentos holandeses, o
365 que leva ao questionamento quanto à utilização da mesma em outros estudos, haja visto, de
366 nosso conhecimento, a relativa carência de bases de dados disponíveis.

367 Estudo nacional brasileiro avaliando alimentos ricos em carboidratos (111 amostras
368 representando 19 categorias de produtos) foram analisados quanto ao teor de AA usando
369 espectrometria de massa (cromatografia líquida – tandem), encontrando resultados
370 comparáveis com os reportados em estudos em outros países,⁹⁸ o que poderia indicar uma
371 certa possibilidade de estabelecer estudos comparativos.

372

373 **Outras variáveis a serem consideradas**

374 Um importante aspecto a considerar quando são realizadas estimativas de risco a
375 partir de comparativos com margens de exposição e risco – MOE,⁹⁹ Nível de Efeito Adverso
376 Não Observado – NOAEL⁷⁸ ou ainda as extrapolações como possível efeito carcinogênico em
377 humanos realizadas pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (1994)⁷⁸ e
378 pela *United States Environmental Protection Agency* (US EPA) (1993)¹⁰⁰ é o de que assim
379 como no caso de outros carcinogênicos experimentais, a avaliação de risco humano é obtida
380 por extrapolações de resultados com estudos experimentais em animais estendidas para a
381 interpretação de estudos epidemiológicos.³

382 Na avaliação de adutos, aspectos que deveriam ser considerados, além dos já listados,
383 são os fatores que influenciam o seu metabolismo e que não são possíveis de controlar em
384 humanos, a exemplo do efeito concorrente do álcool (etanol) sobre o metabolismo de AA
385 para GA.³³

386 A importância da avaliação e discriminação de fumantes ou não nos estudos fica
387 evidente pelos resultados acentuados do efeito do fumo sobre a formação de AA. Este pode
388 ser um fator de confusão, especialmente nos estudos nos quais se deriva consumo alimentar a

389 partir de biomarcadores. Há que considerar que o biomarcador não é específico para a fonte
390 de AA, portanto, o controle para o fumo é de extrema importância.

391 Segundo Hogevorst et al.,³ também a estratificação por sexo é importante pelas
392 prováveis questões hormonais envolvidas. Outra consideração que é feita é o risco de
393 exposição transplacentária. Schettgen et al.²² investigaram esta exposição em neonatos,
394 analisando adutos do sangue materno assim como do cordão umbilical de neonatos,
395 identificando uma correlação entre níveis e adutos de AAV entre mães e seus bebês.

396 E, finalmente, na revisão de Hogevorst et al.³ os autores reforçam a importância de
397 investigar grupos suscetíveis baseados no genótipo de genes metabolizadores de AA,
398 variáveis hormonais e exógenas e variáveis que influenciam a atividade da CYP2E1, enzima
399 envolvida no metabolismo de xenobióticos. Dois estudos excluídos de nossa revisão,^{23,25} por
400 não avaliarem nenhum dos desfechos apontam para o fato de que a razão Hb-GA/Hb-AA
401 pode estar relacionada a diferenças polimórficas nos genes codificadores de enzimas
402 metabolizadoras CYP2E1, EPHX1 (epóxido hidrolase microsossomal), GSTM1, GSTT1 e
403 GSTP1, todas elas possivelmente envolvidas na ativação e detoxificação de adutos da AA.
404 Por outro lado, Doroshenko et al.,²³ ao investigar o papel do citocromo P450 2E1 e da
405 glutationa-S-transferase e suas variantes genéticas para o metabolismo da AA em humanos,
406 assim como para melhorar a avaliação do risco de cancer em humanos, observaram que a
407 coadministração de dissulfiram e AA resultou em significativas mudanças na toxicocinética
408 da AA, promovendo aumento na formação de adutos. Em contraste, a indução da CYP2E1
409 não resultou em modificações.

410

411

412

413

414 CONCLUSÃO

415

416 A avaliação do risco da exposição alimentar à acrilamida, mais do que amplos estudos
417 epidemiológicos, preferencialmente coortes prospectivas, necessita do
418 desenvolvimento/aprimoramento de métodos de qualidade para avaliação da exposição
419 dietética e bases de dados validadas, com vistas a fidedignidade nos resultados.

420

421

422 REFERÊNCIAS

423

- 424 1. McCollister DD, Oyen F, Rowe VK. Toxicology of acrylamide. *Ther Ggw.* 1964; 103:
425 172-81.
- 426 2. Smith EA, Prues SL, Oehme FW. Environmental degradation of polyacrylamides. 1.
427 Effects of artificial environmental conditions: temperature, light, and pH. *Ecotoxicol*
428 *Environ Saf.* 1996; 35(2): 121-35.
- 429 3. Hogervorst JG, Baars BJ, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA.
430 The carcinogenicity of dietary acrylamide intake: a comparative discussion of
431 epidemiological and experimental animal research. *Crit Rev Toxicol.* 2010; 40 (6): 485-
432 512.
- 433 4. Friedman M. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review. *J Agric Food*
434 *Chem.* 2003; 51(16): 4504-26.
- 435 5. Stadler RH, Blank I, Varga N, et al. Acrylamide from Maillard reaction products. *Nature.*
436 2002; 419 (6906): 449-50.
- 437 6. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnqvist M. Analysis of acrylamide, a
438 carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(17): 4998-5006.

- 439 7. Mottram DS, Wedzicha BL, Dodson AT. Acrylamide is formed in the Maillard reaction.
440 Nature. 2002; 419(6906): 448-9.
- 441 8. Zyzak DV, Sanders RA, Stojanovic M, et al. Acrylamide formation mechanism in heated
442 foods. J Agric Food Chem. 2003; 51 (16): 4782-7.
- 443 9. Friedman M, Levin CE. Review of methods for the reduction of dietary content and
444 toxicity of acrylamide. J Agric Food Chem. 2008; 56 (15): 6113-40.
- 445 10. Hashimoto K, Aldridge WN. Biochemical studies on acrylamide, a neurotoxic agent.
446 Biochem Pharmacol. 1970; 19 (9): 2591-604.
- 447 11. Boettcher MI, Schettgen T, Kütting B, Pischetsrieder M, Angerer J. Mercapturic acids of
448 acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the
449 general population. Mutat Res. 2005; 580 (1-2): 167-76.
- 450 12. Fuhr U, Boettcher MI, Kinzig-Schippers M, et al. Toxicokinetics of acrylamide in
451 humans after ingestion of a defined dose in a test meal to improve risk assessment for
452 acrylamide carcinogenicity. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15 (2): 266-71.
- 453 13. Bergmark E, Calleman CJ, He F, Costa LG. Determination of hemoglobin adducts in
454 humans occupationally exposed to acrylamide. Toxicol Appl Pharmacol. 1993; 120 (1):
455 45-54.
- 456 14. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. [Acrylamide and human
457 biomonitoring. Position of the Human Biomonitoring Committee of the Federal
458 Environmental Agency]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung
459 Gesundheitsschutz. 2008; 51 (1): 98-108.
- 460 15. Boettcher MI, Angerer J. Determination of the major mercapturic acids of acrylamide
461 and glycidamide in human urine by LC-ESI-MS/MS. J Chromatogr B Analyt Technol
462 Biomed Life Sci. 2005; 824 (1-2): 283-94.

- 463 16. Lofstedt RE. Science communication and the Swedish acrylamide "alarm". *J Health*
464 *Commun.* 2003; 8 (5): 407-32.
- 465 17. Calleman CJ, Wu Y, He F, et al. Relationships between biomarkers of exposure and
466 neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. *Toxicol Appl*
467 *Pharmacol.* 1994; 126 (2): 361-71.
- 468 18. Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, et al. Chronic toxicity and oncogenicity study
469 on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl*
470 *Pharmacol.* 1986; 85 (2): 154-68.
- 471 19. Friedman MA, Dulak LH, Stedham MA. A lifetime oncogenicity study in rats with
472 acrylamide. *Fundam Appl Toxicol.* 1995; 27 (1): 95-105.
- 473 20. Pellucchi C, La Vecchia C, Bosetti C, Boyle P, Boffetta P. Exposure to acrylamide and
474 human cancer--a review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Ann Oncol.* 2011;
475 22 (7): 1487-99.
- 476 21. Schettgen T, Weiss T, Drexler H, Angerer J. A first approach to estimate the internal
477 exposure to acrylamide in smoking and non-smoking adults from Germany. *Int J Hyg*
478 *Environ Health.* 2003; 206 (1): 9-14.
- 479 22. Schettgen T, Kütting B, Hornig M, et al. Trans-placental exposure of neonates to
480 acrylamide--a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004; 77 (3): 213-6.
- 481 23. Doroshenko O, Fuhr U, Kunz D, et al. In vivo role of cytochrome P450 2E1 and
482 glutathione-S-transferase activity for acrylamide toxicokinetics in humans. *Cancer*
483 *Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18 (2): 433-43.
- 484 24. Boettcher MI, Bolt HM, Angerer J. Acrylamide exposure via the diet: influence of
485 fasting on urinary mercapturic acid metabolite excretion in humans. *Arch Toxicol.* 2006;
486 80 (12): 817-9

- 487 25. Duale N, Bjellaas T, Alexander J, et al. Biomarkers of human exposure to acrylamide and
488 relation to polymorphisms in metabolizing genes *Toxicol Sci.* 2009; 108 (1): 90-9.
- 489 26. Annola K, Karttunen V, Keski-Rahkonen P, et al. Transplacental transfer of acrylamide
490 and glycidamide are comparable to that of antipyrine in perfused human placenta.
491 *Toxicol Lett.* 2008; 182 (1-3): 50-6.
- 492 27. Erdreich LS, Friedman MA. Epidemiologic evidence for assessing the carcinogenicity of
493 acrylamide. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2004; 39 (2): 150-7.
- 494 28. Tardiff RG, Gargas ML, Kirman CR, Carson ML, Sweeney LM. Estimation of safe
495 dietary intake levels of acrylamide for humans. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48 (2): 658-
496 67.
- 497 29. Vesper HW, Caudill SP, Osterloh JD, Meyers T, Scott D, Myers GL. Exposure of the
498 U.S. population to acrylamide in the National Health and Nutrition Examination Survey
499 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2010; 118 (2): 278-83.
- 500 30. Petersen BJ, Tran N. Exposure to acrylamide: placing exposure in context. *Adv Exp Med*
501 *Biol.* 2005; 561: 63-76.
- 502 31. Törnqvist M, Ehrenberg L. Estimation of cancer risk caused by environmental chemicals
503 based on in vivo dose measurement. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2001; 20 (4): 263-
504 71.
- 505 32. Pouillart P, Mauprivez H, Ait-Ameur L, et al. Strategy for the study of the health impact
506 of dietary Maillard products in clinical studies: the example of the ICARE clinical study
507 on healthy adults. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1126: 173-6.
- 508 33. Vikström AC, Wilson KM, Paulsson B, et al. Alcohol influence on acrylamide to
509 glycidamide metabolism assessed with hemoglobin-adducts and questionnaire data. *Food*
510 *Chem Toxicol.* 2010; 48 (3): 820-4.

- 511 34. Wirfält E, Paulsson B, Törnqvist M, Axmon A, Hagmar L. Associations between
512 estimated acrylamide intakes, and hemoglobin AA adducts in a sample from the Malmö
513 Diet and Cancer cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62 (3): 314-23.
- 514 35. Fohgelberg P, Rosén J, Hellenäs KE, Abramsson-Zetterberg L. The acrylamide intake
515 via some common baby food for children in Sweden during their first year of life--an
516 improved method for analysis of acrylamide. *Food Chem Toxicol.* 2005; 43 (6): 951-9.
- 517 36. Hagmar L, Wirfält E, Paulsson B, Törnqvist M. Differences in hemoglobin adduct levels
518 of acrylamide in the general population with respect to dietary intake, smoking habits
519 and gender. *Mutat Res.* 2005; 580 (1-2): 157-65.
- 520 37. Svensson K, Abramsson L, Becker W, et al. Dietary intake of acrylamide in Sweden.
521 *Food Chem Toxicol.* 2003; 41 (11): 1581-6.
- 522 38. Lin Y, Lagergren J, Lu Y. Dietary acrylamide intake and risk of esophageal cancer in a
523 population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer.* 2011; 128 (3): 676-81.
- 524 39. Wilson KM, Bälter K, Adami HO, et al. Acrylamide exposure measured by food
525 frequency questionnaire and hemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the
526 Cancer of the Prostate in Sweden Study. *Int J Cancer.* 2009a; 124 (10): 2384-90.
- 527 40. Larsson SC, Akesson A, Bergkvist L, Wolk A. Dietary acrylamide intake and risk of
528 colorectal cancer in a prospective cohort of men. *Eur J Cancer.* 2009a; 45 (4): 513-6.
- 529 41. Larsson SC, Akesson A, Wolk A. Dietary acrylamide intake and prostate cancer risk in a
530 prospective cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009b; 18 (6):
531 1939-41.
- 532 42. Larsson SC, Akesson A, Wolk A. Long-term dietary acrylamide intake and breast cancer
533 risk in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Epidemiol.* 2009c; 169 (3): 376-
534 81.

- 535 43. Larsson SC, Akesson A, Wolk A. Long-term dietary acrylamide intake and risk of
536 epithelial ovarian cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Cancer Epidemiol*
537 *Biomarkers Prev.* 2009d; 18 (3): 994-7.
- 538 44. Larsson SC, Håkansson N, Akesson A, Wolk A. Long-term dietary acrylamide intake
539 and risk of endometrial cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Int J Cancer.*
540 2009e; 124 (5): 1196-9.
- 541 45. Abramsson-Zetterberg L, Vikström AC, Törnqvist M, Hellenäs KE. Differences in the
542 frequency of micronucleated erythrocytes in humans in relation to consumption of fried
543 carbohydrate-rich food. *Mutat Res.* 2008; 653 (1-2): 50-6.
- 544 46. Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami HO, Augustsson K. Dietary acrylamide
545 and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a
546 population-based study in Sweden. *Br J Cancer.* 2003; 88 (1): 84-9.
- 547 47. Mucci LA, Lindblad P, Steineck G, Adami HO. Dietary acrylamide and risk of renal cell
548 cancer. *Int J Cancer.* 2004; 109 (5): 774-6.
- 549 48. Mucci LA, Sandin S, Bälter K, Adami HO, Magnusson C, Weiderpass E. Acrylamide
550 intake and breast cancer risk in Swedish women. *JAMA.* 2005; 293 (11): 1326-7.
- 551 49. Mucci LA, Adami HO, Wolk A. Prospective study of dietary acrylamide and risk of
552 colorectal cancer among women. *Int J Cancer.* 2006; 118 (1): 169-73.
- 553 50. Konings EJ, Baars AJ, van Klaveren JD, et al. Acrylamide exposure from foods of the
554 Dutch population and an assessment of the consequent risks. *Food Chem Toxicol.* 2003;
555 41 (11): 1569-79.
- 556 51. Konings EJ, Hogervorst JG, van Rooij L, et al. Validation of a database on acrylamide
557 for use in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64 (5): 534-40.
- 558 52. Boon PE, de Mul A, van der Voet H, van Donkersgoed G, Brette M, van Klaveren JD.
559 Calculations of dietary exposure to acrylamide. *Mutat Res.* 2005; 580 (1-2): 143-55.

- 560 53. Pedersen GS, Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt
561 PA. Dietary acrylamide intake and estrogen and progesterone receptor-defined
562 postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (1): 199-210.
- 563 54. Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Dietary
564 acrylamide intake and brain cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009a; 18
565 (5): 1663-6.
- 566 55. Hogervorst JG, Shouten LJ, Konings EJM, Goldbohm RA, van der Brandt P. Lung
567 cancer risk in relation to dietary acrylamide intake. *J Natl Cancer Inst.* 2009b; 101 (9):
568 651-62.
- 569 56. Schouten LJ, Hogervorst JGF, Konings EJM, Goldbohm RA, van der Brandt P. Dietary
570 acrylamide intake and the risk of head-neck and thyroid cancers: results from the
571 Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol.* 2009; 170 (7): 873-84.
- 572 57. Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Dietary
573 acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr.*
574 2008a; 87 (5): 1428-38.
- 575 58. Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Dietary
576 Acrylamide Intake Is Not Associated with Gastrointestinal Cancer Risk. *J Nutr.* 2008b;
577 138 (11): 2229-36.
- 578 59. Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A
579 prospective study of dietary acrylamide intake and the risk of endometrial, ovarian, and
580 breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16 (11): 2304-13.
- 581 60. Heudorf U, Hartmann E, Angerer J. Acrylamide in children--exposure assessment via
582 urinary acrylamide metabolites as biomarkers. *Int J Hyg Environ Health.* 2009; 212 (2):
583 135-41.

- 584 61. Kütting B, Schettgen T, Beckmann MW, Angerer J, Drexler H. Influence of diet on
585 exposure to acrylamide--reflections on the validity of a questionnaire. *Ann Nutr Metab.*
586 2005; 49 (3): 173-7.
- 587 62. Kütting B, Uter W, Drexler H. The association between self-reported acrylamide intake
588 and hemoglobin adducts as biomarkers of exposure. *Cancer Causes Control.* 2008; 19
589 (3): 273-81.
- 590 63. Hartmann EC, Boettcher MI, Schettgen T, Fromme H, Drexler H, Angerer J.
591 Hemoglobin adducts and mercapturic acid excretion of acrylamide and glycidamide in
592 one study population. *J Agric Food Chem.* 2008; 56 (15): 6061-8.
- 593 64. Hilbig A, Freidank N, Kersting M, Wilhelm M, Wittsiepe J. Estimation of the dietary
594 intake of acrylamide by German infants, children and adolescents as calculated from
595 dietary records and available data on acrylamide levels in food groups. *Int J Hyg Environ*
596 *Health.* 2004; 207 (5): 463-71.
- 597 65. Bjellaas T, Olesen PT, Frandsen H, et al. Comparison of estimated dietary intake of
598 acrylamide with hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide. *Toxicol Sci.* 2007a;
599 98 (1): 110-7.
- 600 66. Bjellaas T, Stølen LH, Haugen M, et al. Urinary acrylamide metabolites as biomarkers
601 for short-term dietary exposure to acrylamide. *Food Chem Toxicol.* 2007b; 45 (6): 1020-
602 6.
- 603 67. Brantsaeter AL, Haugen M, Mul A, et al. Exploration of different methods to assess
604 dietary acrylamide exposure in pregnant women participating in the Norwegian Mother
605 and Child Cohort Study (MoBa). *Food Chem Food Chem Toxicol.* 2008; 46 (8): 2808-
606 14.
- 607 68. Dybing E, Sanner T. Risk assessment of acrylamide in foods. *Toxicol Sci.* 2003; 75 (1):
608 7-15.

- 609 69. Mojska H, Gielecińska I, Szponar L, Ołtarzewski M. Estimation of the dietary
610 acrylamide exposure of the Polish population. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48 (8-9): 2090-
611 6.
- 612 70. Gielecińska I, Mojska H, Szponar L. Preliminary assessment of exposure of children and
613 adolescents to acrylamide originating from food. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2007; 58 (1):
614 217-21.
- 615 71. Naruszewicz M, Zapolska-Downar D, Kośmider A, et al. Chronic intake of potato chips
616 in humans increases the production of reactive oxygen radicals by leukocytes and
617 increases plasma C-reactive protein: a pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (3): 773-7.
- 618 72. Tran NL, Barraji LM, Murphy MM, Bi X. Dietary acrylamide exposure and hemoglobin
619 adducts--National Health and Nutrition Examination Survey (2003-04). *Food Chem*
620 *Toxicol.* 2010; 48 (11): 3098-108.
- 621 73. Wilson KM, Mucci LA, Cho E, Hunter DJ, Chen WY, Willett WC. Dietary acrylamide
622 intake and risk of premenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2009b; 169 (8): 954-
623 61.
- 624 74. Wilson KM, Mucci LA, Rosner BA, Willett WC. A prospective study on dietary
625 acrylamide intake and the risk for breast, endometrial, and ovarian cancers. *Cancer*
626 *Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19 (10): 2503-15.
- 627 75. Outzen M, Egeberg R, Dragsted L, et al. Dietary determinants for Hb-acrylamide and
628 Hb-glycidamide adducts in Danish non-smoking women. *Br J Nutr.* 2011; 105 (9): 1381-
629 7
- 630 76. Olesen PT, Olsen A, Frandsen H, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Acrylamide
631 exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the Danish
632 Diet, Cancer and Health Study. *Int J Cancer.* 2008; 122 (9): 2094-100.

- 633 77. Claeys W, Baert K, Mestdagh F, et al. Assessment of the acrylamide intake of the
634 Belgian population and the effect of mitigation strategies. *Food Addit Contam Part A*
635 *Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2010; 27 (9): 1199-207.
- 636 78. Matthys C, Bilau M, Govaert Y, Moons E, De Henauw S, Willems JL. Risk assessment
637 of dietary acrylamide intake in Flemish adolescents. *Food Chem Toxicol.* 2005; 43 (2):
638 271-8.
- 639 79. Burley VJ, Greenwood DC, Hepworth SJ, et al. Dietary acrylamide intake and risk of
640 breast cancer in the UK women's cohort. *Br J Cancer.* 2010; 103 (11): 1749-54.
- 641 80. Mills C, Tlustos C, Evans R, Matthews W. Dietary acrylamide exposure estimates for the
642 United Kingdom and Ireland: comparison between semiprobabilistic and probabilistic
643 exposure models. *J Agric Food Chem.* 2008; 56 (15): 6039-45.
- 644 81. Pelucchi C, Galeone C, Dal Maso L, et al. Dietary acrylamide and renal cell cancer
645 (RCC). *Int J Cancer.* 2007; 120 (6): 1376-7.
- 646 82. Pelucchi C, Franceschi S, Levi F, et al. Fried potatoes and human cancer. *Int J Cancer.*
647 2003; 105 (4): 558-60.
- 648 83. Pelucchi C, Galeone C, Levi F, et al. Dietary acrylamide and human cancer. *Int J Cancer.*
649 2006; 118 (2): 467-71.
- 650 84. Hirvonen T, Kontto J, Jestoi M, et al. Dietary acrylamide intake and the risk of cancer
651 among Finnish male smokers. *Cancer Causes Control.* 2010; 21 (12): 2223-9.
- 652 85. Arribas-Lorenzo G, Morales FJ. Dietary exposure to acrylamide from potato crisps to the
653 Spanish population. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.*
654 2009; 26 (3): 289-97.
- 655 86. Ngoan le T, Thu NT, Lua NT, et al. Cooking temperature, heat-generated carcinogens,
656 and the risk of stomach and colorectal cancers. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009; 10 (1):
657 83-6.

- 658 87. Saleh SI, El-Okazy AM. Assessment of the mean daily dietary intake of acrylamide in
659 Alexandria. *J Egypt Public Health Assoc.* 2007; 82 (3-4): 331-45.
- 660 88. Vikström AC, Abramsson-Zetterberg L, Naruszewicz M, Athanassiadis I, Granath FN,
661 Törnqvist MÅ. In vivo doses of acrylamide and glycidamide in humans after intake of
662 acrylamide-rich food. *Toxicol Sci.* 2011; 119 (1): 41-9.
- 663 89. Mestdagh F, Lachat C, Baert K, et al. Importance of a canteen lunch on the dietary intake
664 of acrylamide. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51 (5): 509-16.
- 665 90. Bjellaas T, Janák K, Lundanes E, Kronberg L, Becher G. Determination and
666 quantification of urinary metabolites after dietary exposure to acrylamide. *Xenobiotica.*
667 2005; 35 (10-11): 1003-18.
- 668 91. Vesper HW, Licea-Perez H, Meyers T, Ospina M, Myers GL. Pilot study on the impact
669 of potato chips consumption on biomarkers of acrylamide exposure. *Adv Exp Med Biol.*
670 2005; 561: 89-96.
- 671 92. Stadler RH, Scholz G. Acrylamide: an update on current knowledge in analysis, levels in
672 food, mechanisms of formation, and potential strategies of control. *Nutr Rev.* 2004; 62
673 (12): 449-67.
- 674 93. Wilson KM, Vesper HW, Tocco P, Sampson L, Rosén J, Hellenäs KE, Törnqvist M,
675 Willett WC. Validation of a food frequency questionnaire measurement of dietary
676 acrylamide intake using hemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide. *Cancer*
677 *Causes Control.* 2009c;20(3):269-78.
- 678 94. Fraser GE, Yan R, Butler TL, Jaceldo-Siegl K, Beeson WL, Chan J. Missing data in a
679 long food frequency questionnaire: are imputed zeroes correct? *Epidemiology.* 2009; 20
680 (2): 289-94.
- 681 95. Foo LH, Khor GL, Tee ES, Dhanaraj P. Determinants of iron status in Malaysian
682 adolescents from a rural community. *Int J Food Sci Nutr.* 2004; 55 (6): 517-25.

- 683 96. Milman N, Pedersen AN. Blood haemoglobin concentrations are higher in smokers and
684 heavy alcohol consumers than in non-smokers and abstainers-should we adjust the
685 reference range? *Ann Hematol.* 2009; 88 (7): 687-94.
- 686 97. Ortega RM, Lopez-Sobaler AM, Requejo AM et al. The influence of meat consumption
687 on dietary data, iron status and serum lipid parameters in young women. *Int J Vitam Nutr*
688 *Res.* 1998; 68 (4): 255-62.
- 689 98. Ariseto AP, Toledo MC, Govaert Y et al. Determination of acrylamide levels in selected
690 foods in Brazil. *Food Addit Contam.* 2007; 24 (3): 236-41.
- 691 99. European Food Safety Authority (EFSA).2005. Opinion of the Scientific Committee on a
692 request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment to food substances
693 which are both genotoxic and carcinogenic (Request No.EFSA-Q-2004-
694 020).EFSAJ.280:131. Available from:[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-
695 1178620753812_1178620763354.htm/](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620763354.htm/)
- 696 100.US-EPA. 1993. Acrylamide. Environmental Protection Agency, USA: Integrated Risk
697 Information System.
- 698 101.Castle, L. Determination of acrylamide monomer in mushrooms grown on
699 polyacrylamide gel. *J. Agric. Food Chem.* 1993; 41 (8): 1261–1263.
- 700 102.World Health Organization. FAO/WHO consultation on the health implications of
701 acrylamide in food: summary report of a meeting held in Geneva, 25–27 June 2002.
702 Geneva: World Health Organization, 2002.

Tabela 1. Exposição humana à acrilamida: dados de consumo alimentar, biomarcadores e toxicocinética

Referência	População	Objetivo	Método	Resultados
Vikström et al, 2011 ^{*88}	19 não fumantes Idade: 24-60 anos	Avaliar a relação entre a AA dietética e sua concentração no sangue, bem como de seus produtos metabólicos, GA, e adutos de hemoglobina.	Estudo 1: os indivíduos foram divididos em dois grupos: aqueles que receberam alimentos ricos em AA (n = 9; AA = 760µg/d - média de 11 µg AA/kg/d e pobres em AA (n = 10) por quatro dias. Para monitorar o consumo alimentar foi utilizado diário alimentar. Amostras de sangue foram coletadas no início e no final do estudo. Estudo 2: um grupo (n = 9) consumiu dieta moderada em AA (AA = 160µg/d - média 2,5 µg AA/kg/d) por 28 dias, e após passou por um período de abstinência de 28 dias. Amostras de sangue foram coletadas no início, em 28 dias e no final do estudo (após período de abstinência).	No grupo que recebeu alimentos ricos em AA (estudo 1) e AA moderada (estudo 2) os níveis de Hb-AA e Hb-GA aumentaram significativamente (cerca de 2 vezes) ao longo dos respectivos períodos de exposição (p <0,05). O grupo pobre em AA (controle) no estudo 1 não demonstrou nenhuma alteração na média dos níveis de Hb-AA, mas foi observado um pequeno aumento nos níveis de Hb-GA. Os níveis de adutos de hemoglobina após o período de abstinência no estudo 2, usada como controle neste estudo, foram reduzidos (p <0,05).
Outzen et al, 2011 ⁷⁵	537 mulheres dinamarquesas não fumantes (estudo de caso controle aninhado na Diet, Cancer and Health cohort 1993-1997) Idade: 57 anos (51-64)	Investigar os determinantes dietéticos dos adutos de Hb-AA e Hb-GA. Investigar até que ponto estimativas de consumo a partir de um QFA são capazes de prever as concentrações de Hb-AA e de Hb-GA.	No início do estudo, amostras de sangue, informações dietéticas (QFA semiquantitativo com 192 itens) e de estilo de vida foram obtidos. Hb-AA e Hb-GA em eritrócitos foram analisados por cromatografia líquida. Fatores determinantes da dieta foram avaliados por análise de regressão linear múltipla ajustada para idade e comportamento de fumar entre os ex-fumantes.	A mediana de Hb-AA foi de 35 pmol/ globina (o percentil 5 = 17, o percentil 95 = 89) e para Hb-GA foi de 21 pmol/g globina (o percentil 5 = 8, o percentil 95 = 49). Dos fatores dietéticos, a ingestão de café e batatas chips foram associados com 4% por 200 g/d (95% CI 2, 7; p <0,0001) e 18% por 5 g/d (95% CI 6, 31, p = 0,002) maior Hb-AA, respectivamente. Este modelo explicou 17% da variação na concentração de Hb-AA. A ingestão de café e bolachas/biscoitos foram associados com 3% por cada 200 g/d (95% CI 1, 6, p = 0,005) e 12% por cada 10 g/d (95% CI 3, 23; p = 0, 01) maior Hb-GA, respectivamente. Este modelo explicou 12% da variação na concentração de Hb-GA.
Konings et al, 2010 ⁵¹	123 participantes holandeses Idade: 18-74 anos	Investigar se o uso de um banco de dados, contendo o teor médio de AA calculado em alimentos com base em amostragem extensa e análise química de alimentos holandeses, pode classificar indivíduos em relação à sua real ingestão de AA.	O National Institute of Public Health and Environment coletou em duplicata dados da dieta de 123 pessoas na primavera e outono de 2004. O conteúdo de acrilamida foi estimado utilizando os níveis médios de AA dos alimentos disponíveis em um banco de dados. Dados da dieta foram obtidos a partir de uma lista menu, em que os participantes do estudo listavam as quantidades de cada alimento e bebidas consumidos em unidades domiciliares. Em seguida, o teor de AA total das dietas foi analiticamente medido e correlacionado com o conteúdo estimado de AA.	O coeficiente de correlação de Spearman entre o teor de AA quimicamente determinado nos alimentos e o conteúdo de AA calculada das duplicatas das dietas foi 0,82 (p <0,001), indicando uma correlação forte entre os dados a partir dos dois métodos. Logo, os dados do banco podem ser utilizados para estimar o consumo alimentar dos indivíduos.
Vikström et al, 2010 ³³	261 participantes não fumantes	Investigar se o consumo de álcool	Ingestão de álcool foi avaliada através de um questionário auto-administrado (quanto de cada tipo de bebida alcoólica	Casos e controles foram semelhantes quanto idade, escolaridade, IMC, altura, condição de fumante, dieta e ingestão total de

	<p>- 100 casos (sub-amostra do prostate cancer case-control population-Suécia, diagnosticados entre 2001-2002</p> <p>- 161 controles selecionados aleatoriamente a partir do registro população sueca</p> <p>Idade: 35-79 anos</p>	<p>(etanol) pode influenciar no metabolismo de AA a GA em seres humanos expostos à AA através de alimentos.</p>	<p>foi consumido cada vez). Frequência e volume foram utilizados para calcular o consumo semanal de álcool em gramas. Amostras de sangue foram feitas na mesma época em que os questionários foram preenchidos. Homens que não tinham consumido álcool no ano anterior foram classificados como "não bebedores" e os homens que tinham consumido um pouco de álcool no ano anterior foram classificados como "bebedores"</p>	<p>calorias. Casos apresentaram níveis e relações de adultos similares aos controles. O consumo de álcool foi categorizado como não-bebedores (n = 20) versus bebedores (n = 141) ou por quatro categorias com base em pontos de corte para número aproximado de porções por dia. Ingestão de álcool para os consumidores variou entre 0,1 e 73 g de etanol / dia. Uma tendência linear negativa da relação de Hb-GA para os níveis de Hb-AA com o aumento da ingestão de álcool foi observada e a associação mais forte (p = 0,02) foi obtida no grupo dos homens com o nível mais baixo de adultos quando a ingestão de álcool foi estratificada por níveis de adultos de AA. Os níveis de adultos de AA mostraram uma forte correlação com a ingestão de álcool (p = 0,03, casos e controles).</p>
Tran et al, 2010 ⁷²	<p>7.000 participantes do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2003–04)</p> <p>Idade: Maiores de 3 anos</p>	<p>Avaliar a relação entre a AA dietética e o adultos de hemoglobina.</p>	<p>Hb-AA e Hb-GA foram medidos em amostras de sangue. O consumo de AA dietética foi estimado a partir de um recordatório de 24h e um QFA, combinados com os dados de concentração de AA em alimentos da FDA dos EUA. Estilo de vida e dados demográficos, bem como as medidas antropométricas também foram analisadas. Regressão linear foi utilizada para avaliar as associações entre AA dietética e Hb-AA e Hb-GA, tabagismo, idade, sexo, ingestão calórica e de macronutrientes, área de superfície corporal e nível de atividade.</p>	<p>A exposição alimentar média de AA foi de 0,44 µg/kg/d (0,84 e 1,15 µg/kg/d nos percentis 90 e 95, respectivamente). Os níveis médios de Hb-AA e Hb-GA foram 72,38 pmol/g e 71,98 pmol/g, respectivamente. Houve uma forte correlação entre os níveis de Hb-AA e Hb-GA (R² = 67%). A AA na dieta foi positivamente correlacionada com Hb-AA e Hb-GA (p <0,05), mas o incremento da Hb-AA e Hb-GA a partir da média de AA da dieta foi pequeno (7% e 9% para Hb-AA e Hb-GA, respectivamente). Existe uma correlação moderada entre Hb-AA e nicotina no sangue entre os fumantes, definidos como indivíduos com um nível de nicotina no sangue ≥ 3 ng/mL (R² = 32%).</p>
Mojska et al, 2010 ⁶⁹	<p>4.134 participantes do Household Food Consumption and Anthropometric Survey na Polônia, provenientes de 1.362 famílias de toda a Polônia. Idade: 1-96 anos</p>	<p>Determinar o conteúdo de AA em alimentos poloneses e avaliar a exposição média de AA na dieta da população polonesa.</p>	<p>Os testes de amostras de alimentos foram realizados no período de 2005-2007 pelos funcionários de inspeção sanitária em lojas selecionadas aleatoriamente, como bares e restaurantes em toda Polónia. 225 amostras de alimentos de várias marcas foram testados, incluindo: batatas chips (n = 31), batatas fritas prontas para comer (n = 30), batatas fritas, fritas no laboratório (produtos congelados pré-cozidos em conformidade com as recomendações do produtor especificado na embalagem) (n = 16), aveia em flocos (n = 10), flocos de milho (n = 24), pão (n = 27), torradas (n = 11), doces (n = 24), palitos salgados (n = 25), biscoitos (n = 10), salgadinhos de milho (n = 3), café torrado natural (n = 14).</p> <p>A análise de acrilamida foi realizada de acordo com os métodos descritos: Castle (1993)¹⁰¹ e Tareke et al. (2002)⁶. Para avaliar a exposição da população polonesa à AA, os dados de consumo alimentar foram retirados do Household Food Consumption and Anthropometric Survey na Polónia</p>	<p>O teor médio de AA nos alimentos, variou amplamente de 11-3647 µg/kg entre os produtos. Para a população polonesa (1-96 anos) a exposição média estimada é de 0,43 µg AA/kg kg/d. As principais fontes de AA da dieta da população polonesa foram: pão - corresponde a 45% da ingestão dietética total de AA, batatas fritas e batatas chips - 23% e o café torrado - 19%.</p>
Heudorf et al, 2009 ⁶⁰	<p>110 crianças alemãs</p>	<p>Quantificar a</p>	<p>Hábitos alimentares bem como a exposição à fumaça</p>	<p>A mediana (percentil 95) dos níveis urinários foi de 36,0 (152,7)</p>

	selecionadas aleatoriamente Idade: 5-6 anos	exposição de AA e do seu metabólito genotóxico (GA) em crianças com relação à dieta e/ou fumaça ambiental do tabaco.	ambiental do tabaco foram avaliadas por questionários. Ácidos mercaptúrico de AA (AAMA) e de glicidamida (GAMA) foram analisados em amostras de urina coletadas no mesmo período que os questionários.	µg AAMA/L e 13,4 (55,9) µg GAMA / L. Com base nos níveis de metabólitos, a captação média de AA foi calculada em 0,54 µg/kg de peso corporal/d. Foram encontrados resultados significativos para a batata frita (p = 0,001).
Arribas-Lorenzo et al, 2009 ⁸⁵	Participantes do banco de dados de consumo Nacional (população espanhola)	Estimar a exposição alimentar à AA a partir de batatas chips na população espanhola.	Amostragem de batatas chips (n = 36) de 16 marcas diferentes foram realizadas em 2008 e a exposição alimentar à AA a partir do consumo de batata chips na população espanhola foi estimada utilizando abordagem determinística baseada em dois bancos de dados de consumo alimentar: o Spanish National Agricultural, Fishing and Food Administration e o National Food Safety and Nutrition Agency in Spain.	Um nível médio de 740 µg/kg (variando de 81-2622 µg/kg) e uma mediana de 592 µg/kg foram obtidos. Os níveis de AA em batatas chips comercializados foram significativamente reduzidas (cerca de 50%) em comparação com uma amostra anteriormente avaliada há 4 anos. O percentil 90 foi 1,377 µg/kg com 86% das amostras com níveis de AA inferiores a 1000 µg/kg. Exposição alimentar à AA a partir do consumo de batata chips foi estimado em 0,042 µg/kg. Em um segundo estudo, a exposição dietética foi determinada em 0,053 µg/kg para a população adulta (17-60 anos) e 0,142 µg/kg para crianças (7-12 anos)
Brantsaeter et al, 2008 ⁶⁷	119 mulheres norueguesas grávidas participantes do cohort study of Norwegian women and children (MOBA) Idade: 31 anos (23-44)	Investigar três diferentes métodos para estimar em longo prazo a ingestão de AA e se é possível identificar gestantes com alta exposição a AA através de um QFA.	Os participantes foram convidados a participar, quando realizavam exames de ultra-sonografia de rotina. Coleta de urina de 24h e 4 dias de diário alimentar pesado foram realizados.	As principais fontes alimentares de ingestão da AA total foram batatas chips, torradas, biscoitos, cereais matinais e produtos de panificação. O consumo total estimado de AA foi cerca de 18% maior no QFA (mediana: 33,7 µg/d) do que pelo DA (µg 28,5 mediana/d) (p = 0,001). O coeficiente de correlação de Spearman entre a ingestão de AA pelo QFA e o DA (média de 4 dias) foi de 0,26 (p = 0,005). A excreção média dos metabólitos da AA na urina foi maior em fumantes (p <0,001). Existe uma correlação positiva entre a ingestão total estimada de AA para cada indivíduo e a quantidade de AA excretada na urina como metabólitos do ácido mercaptúrico. A correlação no nível individual foi mais forte quando a AA foi expressa como µg/kg/24h (rQFA = 0,26, p = 0,005 e rDA = 0,34, p <0,001) do que como µg/24h (rQFA = 0,19, p = 0,047 e rDA = 0,29, p = 0,002).
Kütting et al, 2008 ⁶²	1.033 participantes recrutados aleatoriamente da população geral da cidade de Bavária na Alemanha 1008 participantes completaram o questionário e forneceram uma amostra de sangue (98% das pessoas recrutadas) - Não fumantes: 828	Avaliar se um questionário padronizado é uma ferramenta válida para identificar exposição à AA usando adutos de AA como biomarcadores.	Estudo transversal, empregando um questionário auto-administrado contendo potenciais fontes ambientais de exposição à AA. Foi coletado uma amostra de sangue. Parâmetros objetivos da exposição anterior, tais como Hb-AA e de tabagismo - acrilonitrila - foram relacionados com dados auto-relatados por análise bivariada e análise de regressão linear múltipla, níveis de biomarcadores transformados em logaritmo (distribuição assimétrica) foram utilizados como desfecho. Os dados dos níveis de AA nos alimentos foram obtidos a partir do German Federal Institute of Risk Assessments (2003).	O tabagismo foi significativamente associado com Hb-AA (p <0,0001) e teve contribuição principal para a AA interna. Uma forte correlação entre o número de cigarros fumados diariamente e os biomarcadores correspondentes foi observada. Em não fumantes, uma correlação significativa entre a ingestão de AA e o nível de adutos foi encontrada (Coeficiente de correlação de Spearman: 0,178 (IC 95%: 0,089-0,268) nas mulheres e 0,168 (IC 95%: 0,063-0,273) nos homens. A análise da regressão linear múltipla da mesma forma mostrou evidências de uma associação significativa entre a categoria de ingestão mais elevada de AA e os níveis de aduto; no entanto, a variabilidade foi muito pequena (R ² = 0.08).

Wirfält et al, 2008 ³⁴	142 participantes (40 selecionados aleatoriamente, 82 com alto consumo de AA, 20 com baixo consumo de AA) foram identificadas a partir de 3 categorias de exposição para AA a partir da The Malmö Diet and Cancer study, 70 não-fumantes e 72 fumantes Idade: 45-73 anos	Examinar a coerência da ingestão estimada de AA a com níveis de Hb-AA.	Os participantes do estudo foram selecionados a partir de quatro grupos definidos por sexo e tabagismo. Primeiro, 10 indivíduos de cada um dos grupos foram selecionados como grupo "aleatório". Segundo, em cada um dos quatro grupos os cinco indivíduos com maior consumo de quatro alimentos com altos teores de AA foram incluídos no estudo. Dados auto-relatados sobre o consumo usual de alimentos foram combinados com os dados publicados sobre o teor de AA em alimentos sueco. Regressão linear e a análise de correlação examinaram associações entre a ingestão estimada AA e níveis de Hb-AA.	No grupo de "aleatório" a mediana da ingestão estimada de AA foi de 28 µg/d. Em modelos de regressão linear, ajustados para sexo, associações significativas foram observadas em não fumantes entre Hb-AA e a AA estimada a partir de alimentos (p = 0,006). Em fumantes tanto a AA dos alimentos (p = 0,006) quanto o valor calculado de tabaco consumido (p = 0,003) foram significativamente associados com Hb-AA. Correlações parciais positivas entre as estimativas da AA da dieta e Hb-AA foram vistas em homens fumantes (r = 0,37) e mulheres (r = 0,59), e em homens não fumantes (r = 0,60), mas não em mulheres não fumantes.
Hartmann et al, 2008 ⁶³	91 participantes caucasianos (45 homens, 46 mulheres) incluindo crianças, adolescentes e adultos foram aleatoriamente selecionados de um coletivo original de 1000 habitantes na Bavária. Todos não fumantes Idade: 60-80 anos	Determinar a relação entre vias metabólicas oxidativas e redutivas da AA na população não-fumantes em geral.	A distribuição por idade e sexo foi adotada para (diferentes faixas etárias): 5-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 e > 60 anos. Níveis de adutos de hemoglobina no sangue e a excreção de ácido mercaptúrico na urina foram utilizados como biomarcadores de AA. A ingestão diária de AA foi estimada com base nas concentrações AAVal em relação à taxa de reação constante e a expectativa de vida média dos eritrócitos (63 dias). A partir dos níveis de ácido mercaptúrico, a ingestão diária foi calculada utilizando o fator de excreção urinária, que considera que cerca de 50% da ingestão de AA é excretada dentro de 24 horas.	De acordo com os níveis de Hb-AA, a ingestão diária média de 0,43 µg/kg PC/d, na faixa de 0,21-1,04 µg/kg PC/d, foi calculada. A ingestão média diária é significativamente maior no grupo de crianças, com 0,56 µg/kg PC/d, em comparação com a ingestão média diária de adultos (0,42 µg/kg PC/d). De acordo com a excreção urinária de ácido mercaptúrico, a ingestão diária estimada no grupo de crianças (6-10 anos) foi de 0,74 µg/kg PC/d. A ingestão mediana no grupo de adultos é menor (sem significancia), com 0,5 µg/kg PC/d. As crianças consomem cerca de 1,3-1,5 vezes mais AA por kg de peso corporal que os adultos. A relação GAMA/AAMA é significativamente maior no grupo de crianças (6-10 anos) com um nível médio de 0,5. Não foram observadas diferenças de exposição interna e metabolismo relacionadas com o gênero.
Mills et al, 2008 ⁸⁰	Dados de 1.724 participantes do UK National Diet and Nutrition Survey for adults (2000) e do North/South Ireland Food Consumption Survey (1997-1999 Adultos), que fornecessem as informações necessárias para serem incluídos neste estudo. Idade: 18-64 anos	Estimar e comparar a exposição dietética à acrilamida entre estudos do Reino Unido e da Irlanda.	Neste estudo uma abordagem indireta para estimar a exposição alimentar foi seguida combinando um conjunto de dados reunidos de forma independente da ocorrência de AA com as informações existentes de consumo alimentar de ambos, Reino Unido e Irlanda. Dados de consumo foram obtidos a partir da National Diet and Nutrition Survey for adults (2000) e North/South Ireland Food Consumption Survey (Adults 1997-1999). A fim de calcular a exposição de AA dietética, somente dados da República da Irlanda (n = 958) foram utilizados. Ambas as pesquisas de consumo foram realizadas a partir de um diário alimentar de no mínimo 7 dias. Estimativas de exposição alimentar do Reino Unido foram feitas usando um modelo semi-probabilístico (semiprobabilistic in-house intake da Food Standards Agency, assim como na República da Irlanda (probabilistic CREMe 2.0 Food model).	A média de exposição de consumidores adultos do Reino Unido foi estimada em 0,61 µg/kg PC/d e consumidores com alto nível de exposição (P97.5) em 1,29 µg/kg PC/d. A média de exposição de consumidores adultos do Reino Unido foi estimada em 0,59 µg/kg PC/d e consumidores com alto nível de exposição (P97.5) em 1,75 µg/kg PC/d. Estimativas de exposição alimentar calculadas pelos dois métodos são semelhantes, no entanto, na maioria dos casos (e para todos os grandes consumidores) do Reino Unido as exposições dietéticas estimadas pelo modelo probabilístico são maiores que as estimadas pelo modelo semiprobabilístico.
Bjellaas et al, 2007a ⁶⁵	53 participantes (20	Examinar preditores	Os participantes foram solicitados a coletar urina de 24 h	A estimativa de ingestão de AA dietética foi de 13,5 µg/d (4,1-

	<p>homens com 45 ± 13 anos e 33 mulheres com 41 ± 11 anos); - 47 do Norwegian Institute of Public Health não fumantes - 6 fumantes convidados Todos com exceção de 3 participantes completaram o QFA.</p>	<p>dietéticos independentes da concentração de hemoglobina e a relação entre a exposição total de AA e concentrações de Hb-AA e Hb-GA.</p>	<p>seguido de um recordatório de 24h para avaliação de exposição à AA em curto prazo. Para avaliar a exposição a longo prazo um QFA foi usado e uma amostra de sangue foi analisada para adutos de Hb.</p>	<p>72,6) em não fumantes e 18,3 µg/d (7,8-32,0) em fumantes. Usando análise de regressão linear múltipla, uma correlação positiva foi encontrada entre a concentração de Hb-AA e da ingestão de batata chips/salgadinhos e torradas (p = 0,01). Hb-GA não se correlacionou com o consumo de qualquer um dos principais grupos de alimentos. Nem a concentração de Hb-AA nem a de Hb-GA foram correlacionadas com a ingestão dietética total de AA calculada a partir do consumo de alimentos relatados. Concentrações de adutos não se correlacionaram com a excreção urinária de 24h de ácido mercaptúrico, metabólito da AA e da GA nos mesmos indivíduos relatados anteriormente.</p>
<p>Bjellaas et al, 2007b⁶⁶</p>	<p>53 participantes (20 homens com 45 ± 13 anos e 33 mulheres com 41 ± 11 anos); - 47 do Norwegian Institute of Public Health não fumantes - 6 fumantes convidados</p>	<p>Investigar a correlação entre relatos de ingestão dietética e a excreção urinária de AA e do metabólito GA.</p>	<p>Participantes foram convidados a lembrar todos os alimentos, bebidas e suplementos alimentares consumidos durante o mesmo período de 24h que a coleta urinária foi realizada. Foram mostradas aos participantes imagens com porções de diferentes tamanhos para auxiliar as estimativas. A ingestão de AA foi calculada com os valores de concentração AA relatado em alimentos pela Norwegian Food Safety Authority e pela National Food Administration in Sweden. Para os alimentos suecos não analisados os valores foram coletados do banco de dados publicados pela Comissão Europeia.</p>	<p>A excreção média total (intervalo) de AA na urina durante 24h foi 16 (7-47) AA µg para não fumantes e 74 (38-106) µg AA para fumantes. A estimativa do consumo médio foi de 21 (13-178) e 26 (12-67) para não fumantes e fumantes, respectivamente. A exposição média de AA dietética foi estimada em 0,47 (intervalo de 0,17-1,16) µg/kg PC/d. A excreção urinária de metabólitos de AA correlacionou-se com a ingestão de ácido aspártico, amido, café (p <0,01) e proteína (p <0,05). O consumo de frutas cítricas correlacionou-se negativamente (p <0,05) com a excreção de metabólitos de AA.</p>
<p>Mestdagh et al, 2007⁸⁹</p>	<p>160 estudantes universitários e funcionários de uma faculdade 60 homens 100 mulheres Idade: 18-35 anos</p>	<p>Determinar a importância dos alimentos na cantina sobre exposição dietética à AA. Específicos foram: Avaliar a exposição à AA na dieta habitual, identificar os grupos de alimentos que mais contribuem para a ingestão de AA, investigar a contribuição relativa de uma refeição da cantina sobre a ingestão de AA, e documentar o efeito de uma maior acessibilidade a frutas e vegetais na exposição à AA.</p>	<p>Dados de consumo alimentar foram obtidos a partir de um registro alimentar de três dias. A exposição à AA dietética foi calculada através de uma abordagem probabilística. Os participantes foram aleatoriamente designados para uma intervenção (grupo que recebeu porções de frutas e legumes livres) e um grupo controle. Os níveis de acrilamida utilizada para os cálculos de exposição foram obtidas de diversas fontes.</p>	<p>Considerando as perdas, 85 pessoas no grupo intervenção e 75 pessoas no grupo controle foram incluídas na análise. A mediana de consumo foi de 0,40 µg/kg (intervalo de confiança 90%: 0,36-0,44), de acordo com cálculos de exposição anterior. Biscoitos (35,4%), batata frita (29,9%), pão (23,5%) e chocolate (11,2%) foram identificadas como as principais fontes de AA na dieta. Alimentos consumidos entre as três principais refeições do dia (alimentos utilizados como lanches) contribuíram com 42,2% da ingestão. A exposição foi 10,2% inferior ao percentil 50 no grupo de intervenção, que recebeu livres porções de frutas e legumes em comparação com o grupo controle (não significativo). Batatas fritas tiveram impacto sobre a ingestão de AA, devido ao consumo frequente na cantina.</p>

Gielescinska et al, 2007 ⁷⁰	957 participantes poloneses selecionados aleatoriamente - 533 meninas e meninos (7-13 anos) - 424 meninas e meninos (14-18 anos)	Avaliar a ingestão dietética de AA de crianças e adolescentes.	Resultados de testes analíticos dos estudos realizados pelo National Food and Nutrition Institute em 2004-2005 sobre o teor de AA em batatas chips e batatas fritas em amostras colhidas aleatoriamente em toda a Polónia foram utilizados. O nível de ingestão foi estimado com base em um recordatório de 24h.	A ingestão de AA a partir de batatas chips foi maior em crianças em idade escolar do que na população de adolescentes ($p < 0,05$). Na população de consumidores de batatas chips e batatas fritas a ingestão média de AA de crianças atingiu 63,4 $\mu\text{g}/\text{d}$, enquanto isso em adolescentes foi de 69,5 $\mu\text{g}/\text{d}$. A ingestão de AA na população de crianças foi de 1,78 $\mu\text{g}/\text{kg}$, enquanto que a ingestão de AA em adolescentes foi de 1,17 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
Saleh et al, 2007 ⁸⁷	822 participantes de Alexandria - 417 homens - 405 mulheres Idade: 3 até >50 anos	Estimar o consumo dietético diário médio de AA.	Os participantes foram selecionados aleatoriamente, em diferentes locais (clubes, escolas, universidades, creches, casas e empresas) de diferentes setores sócio-demográficos. Os indivíduos foram divididos em grupos etários. Um recordatório de 24h foi usado para registrar os tipos e quantidades de alimentos consumidos por três dias consecutivos, incluindo fim de semana. Amostras de alimentos ricos em amido consumidos foram colhidas e treze produtos foram analisados para o conteúdo de AA.	A ingestão média diária geral estimada de AA foi de 1,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Não houve diferenças significativas entre homens e mulheres entre os vários grupos etários estudados com relação a ingestão média diária de AA na dieta. A maior média de ingestão diária de AA (3,82 $\mu\text{g}/\text{kg}$) foi para a faixa etária de 3 a 6 anos, enquanto que a menor ingestão de AA (0,49 $\mu\text{g}/\text{kg}$) foi a do grupo etário acima de 50 anos. Os maiores teores de AA foram registrados em batatas chips e batatas fritas (1500 \pm 645 e 540 \pm 213 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente). Bolos apresentaram os mais baixos conteúdos de AA (12 \pm 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Batatas chips representaram a principal fonte de AA na dieta (46%). A segunda fonte que mais contribuiu para a ingestão média diária de AA na dieta a foi batata frita (19%). O pão contribuiu para 17% da ingestão média diária dietética de AA.
Fuhr et al, 2006 ^{*12}	6 voluntários saudáveis - 3 homens - 3 mulheres Idade: 26 \pm 5.6 anos	Avaliar a toxicocinética da AA após o consumo de uma refeição contendo AA.	O estudo avaliou a toxicocinética da AA depois do consumo de uma refeição contendo 0,94 mg de AA. A urina foi coletada até 72 horas depois. AA inalterada, AAMA, GA, GAMA, foram quantificados na urina por cromatografia líquida – espectrometria de massa..	Em geral, 60,3 \pm 11,2% da dose foi recuperada na urina. GA não foi encontrada. AA inalterada, AAMA e GAMA representaram uma excreção urinária de 4,4 \pm 1,5%, 50,0 \pm 9, 4% e 5,9 \pm 1,2% da dose, respectivamente. Eliminação aparente das substâncias (considerando a meia-vida) foram de 2,4 \pm 0,4, 17,4 \pm 3,9 e 25,1 \pm 6,4 h. A proporção de GAMA/AAMA excretadas foi de 0,12 \pm 0,02. A maioria da AA ingerida é absorvida. A conjugação com a glutatona excede a formação do metabólito reativo GA.
Fohgelberg et al, 2005 ³⁵	Crianças Suecas até 1 ano	Analisar os níveis de AA no leite materno e nos principais produtos alimentares suecos para bebês e estimar a ingestão de AA a partir desses produtos por crianças de até um ano de idade.	Os níveis de AA no leite materno e as principais categorias de produtos alimentares suecos do bebê, ou seja, substitutos do leite materno (fórmulas infantis), papa de cereais, mingau e comida de bebê enlatado, foram analisadas por cromatografia líquida, espectrometria em tandem, Além disso, a ingestão de AA a partir desses produtos por crianças de até um ano de idade foi estimada.	Os níveis médios encontrados para papa de cereais, mingau, e comida de bebê em lata foram de 1,4, 26 e 7.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente. Para todas as amostras de leite materno, exceto uma, o nível AA foi abaixo do limite de quantificação (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Assumindo um nível de AA de 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ no leite materno, a ingestão de AA média durante os primeiros seis meses para as crianças em amamentação exclusiva foi estimada em 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC/d. A ingestão média de AA a partir de leite materno e alimentos infantis comerciais durante todo o primeiro ano varia devido à duração do aleitamento materno e a escolha dos alimentos para bebês. A faixa de nível de consumo foi estimado em 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$. A ingestão média entre o 7º e 12º mês de idade foi estimada em cerca de 0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$. A estimativa de ingestão média de AA durante todo o primeiro ano de vida

				difere entre os três grupos: mínimo, médio e máximo, 0,04, 0,35 e 1,2 µg/kg PC/d, respectivamente. A ingestão calculada de AA para o grupo de máximo é baseado em um curto período de amamentação, quatro meses. Para o cálculo mínimo de ingestão de AA, o período de amamentação contínua (em parte) até 12 meses. O consumo de energia para os diferentes grupos (mínimo, médio e pior caso) é o mesmo.
Boon et al, 2005 ⁵²	6.250 participantes holandeses não institucionalizados Idade: 1-97 Anos (530 crianças, com idade entre 1-6 anos)	Calcular a exposição habitual e aguda à AA na população holandesa.	Dados de consumo alimentar da Dutch National Food Consumption Survey (DNFCS) de 1997/1998 foram usados para calcular a exposição à AA. Entrevistados registraram sua ingestão de alimentos durante dois dias consecutivos, com pesagem dos alimentos. O inquérito foi distribuído igualmente ao longo dos sete dias da semana e mais de 1 ano (feriados excluídos). A unidade de consumo para os cálculos foi de 24h, a fim de obter padrões de consumo diário aleatórios. Desta forma 12.500 padrões de consumo diário (um padrão consiste na quantidade consumida do alimento em um dia de um indivíduo) estavam disponíveis para a população total holandesa e 1.060 para as crianças (1-6 anos). A exposição foi estimada utilizando a abordagem probabilística.	A ingestão (P50) usual média de AA para uma amostra representativa (1-97 anos) da população holandesa foi de 0,5 µg/kg PC/d (P95 = 1,2 µg/kg PC/d), e para crianças (1-6 anos) 1,1 µg/kg PC/d (P95 = 2 µg/kg PC/d). Isso significa que 50% da população total teve uma ingestão de AA igual ou inferior a 0,5 µg/kg PC/d e 95% tinha uma ingestão igual ou inferior a 1,2 µg/kg PC/d. O grupo de alimentos "Produtos de batata frita" foi o que mais contribuiu para o consumo em ambas as populações, seguido por batatas chips e café na população total e batatas chips e biscoitos em crianças.
Kütting et al, 2005 ⁶¹	10 mulheres grávidas internadas na unidade de maternidade da Universidade de Erlangen-Nuremberg aguardando o parto.	Estudo piloto para avaliar a validade de questionários padronizados para detectar a carga de AA relacionada com os alimentos.	Uma amostra de sangue foi retirada a fim de determinar o aduto de acrylnitrile (N-cyanoethylvaline) e o aduto de AA (N-2-carbamoyl ethylvaline) específicos para avaliar o ato de fumar em uma população feminina aguardando o parto. Um questionário padronizado foi utilizado para determinar o consumo de alimentos fontes de AA. Os resultados do questionário foram transferidos para um sistema de avaliação linear. Os dados do questionário foram correlacionados com os níveis sanguíneos de Hb-AA e acrilonitrila.	Uma correlação positiva entre a ingestão de AA avaliada através de questionários e os níveis de adutos de hemoglobina na população deste estudo não foi comprovada.
Vesper et al, 2005 ^{*91}	6 participantes Idade: Maiores de 18 anos	Investigar o efeito do consumo de AA dietética em biomarcadores de AA.	Os participantes foram convidados a comer aproximadamente 90g de batatas chips por dia durante sete dias, mantendo o hábito dietético regular. O sangue foi coletado no início do estudo e no final (oitavo dia) do estudo. O sangue foi utilizado para determinar Hb-AA e Hb-GA como biomarcadores de exposição de AA.	O conteúdo médio de AA em batata chips utilizada neste estudo foi de 1.373 µg/kg. Um consumo diário de 84 g de batata chips resulta em uma exposição de 115 µg de AA/d e cerca de 1,9 µg de AA/kg/d. Hb-AA e Hb-GA no início do estudo foram 43 pmol/g hemoglobina (DP 8.4) e 26 pmol/g hemoglobina (DP 5.3), respectivamente. A relação entre Hb-GA e Hb-AA em média 0,64 (DP 0,22). Depois de uma semana, Hb-AA níveis foram de 41 pmol/g hemoglobina (DP 6.8) e Hb-GA níveis de 32 pmol/g globina (DP 9.3) e a relação entre GA e AA foi de 0,81 (DP 0,32). A variabilidade inter-sujeitos foi de 20% para ambas no início do estudo e 16% e 29% para Hb-AA e Hb-GA após uma semana, respectivamente. Nenhum dos participantes mostrou um aumento em ambas.

				Aumento de Hb-AA foi observado em apenas uma pessoa, enquanto um aumento na Hb-GA foi observado em 4 pessoas. O aumento médio nos valores dos biomarcador foi de 14 hemoglobina pmol/g e o aumento percentual médio do início do estudo foi de 43%. Uma pessoa não mostrou alterações em Hb-AA e um ligeiro decréscimo da Hb-GA. A diminuição da Hb-AA foi observada em 2 pacientes e em 2 pessoas diferentes para Hb-GA. A redução média foi de 7 pmol/g hemoglobina e a média de variação do início do estudo foi de 17%.
Hagmar et al, 2005 ³⁶	7.128 homens e 10176 mulheres da Malmö Diet and Cancer Cohort (MDC). Os exames iniciais da MDC (n = 28.098) foram realizados de 1991-1996. Idade: 45-73 anos	Investigar a exposição dietética à AA através da medição dos níveis de Hb-AA.	Durante a primeira visita, os questionários foram explicados, medições diretas feitas e amostras de sangue coletadas. Duas semanas depois, os questionários preenchidos em casa foram revistos e a entrevista de história dietética foi conduzida. Informações sobre hábitos alimentares habituais foram coletados através de um método modificado de história alimentar, combinando um “menu-book” (gravação de refeições preparadas durante 7 dias) e um questionário de história dietética. Hábitos de fumar foram coletados através de questionário auto-administrado. O período de referência do questionário foi o ano anterior.	Houve diferença significativa entre homens com alta exposição alimentar de AA em relação aos homens com baixa exposição alimentar em níveis de adutos de AA (p = 0,04). Essa diferença não foi encontrada para as mulheres. Como esperado um nível mais elevado (0,03-0,43 nmol/g) de aduto de AA, devido à AA no fumo do tabaco, foi encontrado em fumantes. Mulheres fumantes com alta exposição alimentar de AA tinham níveis significativamente mais elevados de adutos de AA em comparação com mulheres fumantes com baixa exposição alimentar (p = 0,01). Nenhuma diferença significativa foi encontrada em homens fumantes. A mediana do nível de aduto de Hb no grupo de não fumantes aleatoriamente selecionado foi compatível com estudos anteriores (0,031 nmol/g).
Hilbig et al, 2004 ⁶⁴	2.956 participantes (bebês, crianças e adolescentes) a partir do estudo DONALD (2001) e outros estudos (Ruhr-University Bochum estudos - 1995-1998) Idade: 0,5-18 anos	Estimar a potencial ingestão de AA dietética.	Para especificar alimentos consumidos, foram realizados 3 a 7 dias de registros alimentares pelos pais das crianças participantes. Os dados estatísticos do consumo de 6 grupos de alimentos importantes para exposição a AA (cereais produtos, pães, doces, produtos de batata, alimentos para bebês e outros alimentos) foram combinados com dados disponíveis para os intervalos de concentrações de AA em mais de 1.500 alimentos na Alemanha. Ingestão foi estimada assumindo mínimo, mediana e máximo de concentração AA em grupos de alimentos.	Assumindo mediana (mínima; máxima) concentrações de AA em alimentos e a média da quantidade de alimentos consumidos, a ingestão calculada de AA variou 0,21-0,43 (0,12-0,19; 0,98-1,79) µg/kg/dia entre os grupos etários de <1 a <19 anos no estudo DONALD e foi de 0,61 (0,21; 2,58) µg/kg/d para o grupo de 1 a <7 anos nos estudos de RUB. O maior consumo foi para crianças de 1 a <7 anos. As maiores proporções de ingestão total de AA vieram do consumo de alimentos especiais para bebês (86-91%) em lactentes, pão (18-46%), doces (16-35%) e produtos de batata (7-35%) em crianças e adolescentes.
Bjellaas et al, 2005 ^{*90}	6 participantes - 3 homens (18-54 anos) - 3 mulheres (29-55 anos) 1 homem fumante	Estudo piloto para testar o método de análise (RMN identificação espectroscópica de ácido mercaptúrico a partir de AA e GA) e o efeito do jejum e do fumo em metabólitos urinários.	O estudo foi realizado durante três dias, e toda a urina eliminada durante o dia foi coletada. No dia 1, foi coletada urina da manhã (M1) e o café da manhã era a única refeição permitida para aquele dia. Durante o resto do dia e da noite, os participantes jejuavam e bebiam apenas água. No dia seguinte, foi coletada urina da manhã antes do café da manhã (M2) e os participantes foram autorizados a comer normalmente durante as próximas 24h, e urina da manhã foi coletada no dia seguinte (M3). Para corrigir a variabilidade do volume urinário eliminado, as quantidades de metabólitos de AA foram dadas em relação à concentração de creatinina. Metabolitos foram detectados por RMN e MS.	Os dois metabólitos urinários, GAMA e AAMA, foram encontrados para estar acima do limite de detecção. Jejum durante um dia provocou uma diminuição de 50% do nível total dos metabólitos, mas depois de um dia de uma dieta normal, os níveis de metabólitos retornaram para níveis pré-jejum. A quantidade total de AA na forma de metabólitos urinários excretado no período foi estimada em cerca de 40 µg de AA/dia em média para não fumantes.

Svensson et al, 2003 ³⁷	1.200 participantes da Swedish National Food Administration Survey, “Riksmaten 1997–1998”. Idade: 18-74 anos	Investigar a exposição dietética à AA.	O consumo de AA foi avaliado por diário alimentar de sete dias. Foram feitas análises do conteúdo da acrilamida presente em 130 amostras de alimentos obtidos a partir de supermercados na primavera (como produtos de batata processada, pão, cereais matinais, biscoitos, cookies, lanches e café).	As estimativas de ingestão de AA por pessoa dada como o percentil 5, 50 e 95 foram de 9,1, 27 e 62 µg/dia, respectivamente (média 31µg/d). Uma ingestão média diária de 35 µg corresponde a 0,5 µg/kg PC/d (peso 70 kg).
------------------------------------	---	--	---	--

AA = acrilamida; PC = peso corporal; GA = glicidamida; Hb-AA = adutos de hemoglobina e acrilamida; Hb-GA = adutos de hemoglobina e glicidamida; AAMA = ácidos mercaptúrico de acrilamida; GAMA = ácidos mercaptúrico de glicidamida; AAV_{al} = N-2 -carbamoyl ethyl valin; QFA = Questionário de Frequência Alimentar; DA = Diário Alimentar; IC = Intervalo de Confiança; MS = Espectrometria de massa; DP = Desvio Padrão

* experimental para medir adutos ou consumo AA

Tabela 2. Avaliação dos riscos do consumo alimentar de acrilamida

Referência	População	Objetivo	Método	Resultados
Lin et al, 2011 ³⁸	- 618 pacientes com câncer do esôfago ou cárdia (Esfíncter Esofágico Inferior) (189 adenocarcinoma de esôfago, 262 adenocarcinoma gastroesofágico juncional, 167 carcinoma de células escamosas do esôfago) - 820 indivíduos controles nascidos e residentes na Suécia de 1994 a 1997, selecionados aleatoriamente através do Swedish Total Population Register pareados por idade e sexo Idade: <80 anos	Investigar a associação entre a ingestão de AA dietética e o risco de câncer de esôfago.	Dados da dieta foram avaliados em 1995-1997 através de entrevistas pessoais e hábitos dietéticos alimentares 20 anos antes da entrevista (QFA avaliando 63 alimentos e bebidas). O conteúdo de AA foi obtido da Swedish National food Administration e de pesquisas prévias. A avaliação da exposição foi baseada em batatas fritas, batatas assadas, pão, pão integral macio, torradas, bolachas, biscoitos e café. Todos os pacientes recém diagnosticados com adenocarcinoma de esôfago ou gastroesofágico juncional e metade das pessoas com carcinoma de células escamosas do esôfago foram elegíveis como casos. A ingestão de exposição AA foi categorizada em quartis com base no consumo entre os controles. Regressão logística não condicional foi utilizada para calcular OR com intervalo de confiança de 95% (CI), com ajuste multivariável para fatores de risco conhecidos.	Entre os participantes no quartil mais elevado de exposição de AA em comparação com os mais baixos, o risco ajustado de todos os tumores de esôfago combinado foi maior (OR 1,23, IC 95% 1,02-1,75), especialmente entre pessoas com sobrepeso ou obesidade (OR 1,88, IC 95% 1,06 -3,34). Estimativas de risco aumentadas foram encontradas para cada tipo de câncer de esôfago, mas a associação com carcinoma de células escamosas do esôfago foi estatisticamente significativa, especialmente entre os não fumantes no quartil mais elevado de exposição de AA (OR ajustado 2,82, IC 95% 1,16-6,87). Sobre carcinoma de células escamosas, apenas uma associação de dose-resposta foi identificada (p = 0,01).
Pedersen et al, 2010 ⁵³	2.589 mulheres da Netherlands Cohort Study (subcoorte aleatória) Idade: 55-69 anos	Investigar a associação entre a ingestão de AA dietética e o risco de câncer de mama na pós-menopausa.	A ingestão de AA foi avaliada utilizando QFA, de 150 alimentos, combinado com a concentração média de AA de cada alimento determinada a partir de análises químicas de amostras de várias amostras holandesas de alimentos. Risco de câncer de mama foi estratificado por receptor de estrogênio (RE) e receptor de progesterona (RP) o status obtido a partir do Netherlands Pathology Registry. Tempo de seguimento: 13,3 anos	2.225 casos incidentes de câncer de mama foram confirmados, com informações sobre status do receptor do hormônio para 43%. Nenhuma associação foi observada para o câncer de mama em geral ou para receptor-negativo (RE-), independentemente do tabagismo. Um aumento de risco estatisticamente não significativo para RE positivo (RE+), RP positivo (RP+) e de ambos juntos e câncer de mama foi encontrado em mulheres que nunca fumaram. As razões de risco com ajuste multivariado foram 1,31 (IC 95%: 0,87-1,97, p = 0,26) para RE+, 1,47 (0,86-2,51, p = 0,14) para o RP+, e 1,43 (0,83-2,46, p = 0,16) para RE+ e RP+ ao comparar as mulheres no quintil mais alto de ingestão de AA (36,8 µg mediana/d) com as mulheres na mais baixa (9,5 µg mediana/d). O bolo holandês foi o maior responsável pela variação na ingestão de AA nesta população, seguido pelo café, batatas fritas, batatas chips e biscoitos.
Claeys et al, 2010 ⁷⁷	3.214 belgas consumidores de alimentos fontes de AA Idade: ≥ 15 anos	Investigar a ingestão de AA presente na dieta belga e avaliar o risco de genotoxicidade e carcinogenicidade.	Dados de consumo alimentar foram obtidos da Belgian Food Consumption Survey (BFCS) de 2004 (Scientific Institute of Public Health); os dados foram coletados durante um ano por recordatórios de 24h e QFA. O conteúdo de AA dos alimentos foi determinado por cromatografia líquida a-espectrometria de massa (LC-MS). Os alimentos foram agrupados em 14 categorias, com base em seus níveis de AA. A ingestão estimada de AA na dieta belga foi obtida	A ingestão média de AA na dieta foi de 0,35 µg/kg/d (P50 = 0,2 µg/kg/d). Para os grandes consumidores, o consumo foi de 1,58 µg/kg/d (P97.5). No geral, 6% da população apresentou um consumo maior ou igual a 1 µg/kg/d. Batata chips (23%), café (19%), biscoitos (13%) e pão (12%) foram os alimentos que mais contribuíram para o consumo de AA. Para os menores consumidores, café e pão parecem ser mais importantes. Para os percentis superiores (> P85), batatas chips e biscoitos foram mais importantes. A "margem de exposição"

			considerando o conteúdo e o consumo de AA, usando uma simulação de Monte Carlo, e o modelo de distribuição input. A margem de exposição (MOE)** foi calculada.	(MOE, calculado para este estudo foi de 75 para os maiores consumidores (4 µg/kg/d); a média (0,4 µg/kg/d) e P97.5 (1,6 µg/kg/d) os valores da MOE foram 750 e 188, respectivamente, indicando um alto risco de genotoxicidade e de carcinogenicidade.
Burley et al, 2010 ⁷⁹	33.731 mulheres do UK Women's Cohort Study (1995-1998) Idade: 35-69 anos	Investigar a associação entre a ingestão de AA dietética e todos os cânceres de mama.	No início do estudo (1995-1998) um QFA com 217 itens foi preenchido. Para estimar a ingestão de AA na dieta 24 itens alimentares relatados no QFA que foram fontes potenciais de AA (agrupados em batatas chips, torradas, cereais matinais, doces e produtos de padaria, café, pão e bolachas) foram calculados. Follow-up: 11 anos (mediana)	Ao todo, durante o acompanhamento, a incidência de câncer de mama foi 1.084 casos. Não houve evidência de uma associação global entre a ingestão de AA e câncer de mama (HR = 1,08 por 10 µg/dia, 95% CI: 0,98-1,18, P = 0,1). Houve a sugestão de uma fraca associação positiva entre a ingestão de AA na dieta e câncer de mama na pré-menopausa após ajuste para potenciais fatores de confusão (HR = 1,2, IC 95%: 1,0-1,3, P = 0,008). Não houve sugestão de qualquer associação de câncer de mama na pós-menopausa (HR = 1,0, IC 95%: 0,9-1,1, P = 0,99).
Wilson et al, 2010 ⁷⁴	88.672 mulheres participantes do Nurses' Health Study (estudo de coorte) entre 1980 e 2006. Idade: 30-55 anos em 1976	Investigar a ingestão de AA dietética e os riscos de câncer de mama, endométrio e ovário.	A ingestão de AA foi avaliada utilizando QFA no início e ao longo do estudo (com 61 e 116 alimentos, respectivamente), administrado no início do estudo e a cada 4 anos. A AA avaliada a partir do QFA foi comparada com Hb-AA e Hb-GA em uma amostra de 296 mulheres não fumantes da coorte (correlação de 0,34 - p < 0,001). Análise de regressão de Cox foi usada para estudar a associação entre AA e o risco de câncer.	Entre 1980 e 2006, 6.301 casos de câncer de mama invasivo, 484 casos de adenocarcinoma endometrial invasivo, e 416 casos de câncer epitelial de ovário foram identificados. Não foi encontrada associação entre a ingestão de AA e câncer de mama em geral ou de acordo com o status dos receptores de estrogênio e progesterona. Um risco aumentado para câncer de endométrio foi observado entre os grandes consumidores de AA (risco relativo para o quintil mais alto contra mais baixo = 1,41, 95% CI, 1,01-1,97; P = 0,03). Além disso, uma sugestão não significativa de aumento do risco de câncer de ovário em geral (risco relativo, 1,25; 95% CI, 0,88-1,77; P = 0,12), com um risco significativamente aumentado para tumores serosos (risco relativo, 1,58; 95% CI, 0,99-2,52; P = 0,04) foi observada. Associações não diferiram pelo tabagismo.
Hirvonen et al, 2010 ⁸⁴	27.111 homens fumantes sem história de câncer de participantes do Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) na Finlândia Idade: 50-69 anos	Investigar a associação entre a ingestão de AA dietética e o risco de câncer em homens fumantes.	Um QFA e de informações gerais (incluindo tabagismo), validado no início do estudo foi preenchido. Casos incidentes de câncer foram identificados através do National Finnish Cancer Registry. Tempo de seguimento: 10,2 anos	1.703 casos de câncer de pulmão, 799 câncer de próstata, 365 câncer urotelial, 316 de câncer colorretal, 224 de câncer de estômago, 192 de câncer de pâncreas, 184 de câncer de células renais e 175 de linfomas foram diagnosticados. A ingestão dietética AA foi positivamente associada com o risco de câncer de pulmão; risco relativo (RR) no mais alto para o quintil mais baixo no modelo multivariado ajustado foi de 1,18 (95% intervalo de confiança (CI) 1,01-1,38, p = 0,11). Outros tipos de câncer não foram associados com a ingestão de AA.
Wilson et al, 2009a ³⁹	1.499 casos e 1.118 controles da população incluída no estudo do Cancer of the Prostate in Sweden	Investigar a associação entre exposição à AA dietética e o risco de câncer de próstata.	O consumo alimentar foi obtido a partir de um QFA e os Hb-AA em amostras de sangue (170 casos e 161 controles).	A correlação entre a ingestão de AA avaliada por QFA e adultos de AA em não fumantes foi de 0,25 (IC 95%: 0,14-0,35), ajustado para idade, região, o consumo de energia; nos controles a correlação foi de 0,35 (IC 95%: 0,21-0,48); entre os casos, foi de 0,15 (IC 95%: 0,00-0,30). O OR de câncer de próstata do quartil mais alto para o mais baixo de adultos de AA foi 0,93 (IC 95%: 0,47-1,85, p = 0,98). Para a AA calculada a partir do QFA o OR de câncer de próstata para o quintil mais alto contra mais baixo foi de 0,97 (IC 95%: 0,75-1,27, p

				= 0,67). Não houve associações significativas entre a exposição de AA e risco de câncer de próstata em estágio, grau ou nível de antígeno prostático-específico. Não foi encontrada associação entre o risco de câncer de próstata e medida de exposição AA.
Wilson et al, 2009b ⁷³	90.628 mulheres na pré-menopausa, incluídas no Nurses' Health Study II Idade: 25-42 anos	Investigar a associação entre ingestão de AA dietética e o risco de câncer de mama.	A ingestão dietética de AA foi avaliada usando um QFA em 1991, 1995, 1999 e 2003. Os modelos de riscos proporcionais de Cox foram usados para avaliar a associação entre a AA dietética e o risco de câncer de mama.	De 1991 a 2005, 1.179 casos de câncer de mama invasivo foram documentados. O risco relativo de câncer de mama antes da menopausa foi 0,92 (IC 95%: 0,76, 1,11) para o mais alto contra o mais baixo quintil de ingestão de AA (P = 0,61). Resultados foram semelhantes independentemente de tabagismo ou status de receptores de estrógeno e progesterona dos tumores. Não houve associação entre o risco de câncer de mama e ingestão de AA na dieta.
Hogervorst et al, 2009a ⁵⁴	5.000 participantes do estudo de caso-coorte do Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer iniciado em 1986 Idade: 55-69 anos	Investigar a associação entre a ingestão de AA dietética e o risco de câncer de cérebro.	No início do estudo, os participantes completaram um questionário auto-administrado sobre dieta e outros fatores de risco para o câncer. A ingestão de AA foi avaliada usando um QFA e com base em análises de AA em alimentos holandeses relevantes. Casos incidentes na coorte total foram detectados por ligações para o Netherlands Cancer Registry. HR foram calculadas usando análise de Cox. Tempo de seguimento: 16,3 anos	Após o acompanhamento, foram detectados 216 casos de câncer cerebral. A HR multivariada ajustada por incremento de 10 µg/d de AA foi 1,02 (IC 95%, 0,89-1,16). HRs não foram significativamente aumentadas quando a ingestão de AA foi analisada como uma variável categórica.
Schouten et al, 2009 ⁵⁶	120.852 participantes do Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer iniciado em 1986-2002 Sub-coorte do estudo Hogervorst et al., 2009a 58.279 homens 62.573 mulheres Idade: 55-69 anos	Investigar a associação entre a ingestão de AA dietética e o risco de câncer de cabeça-pescoço e tireóide.	No início do estudo, os participantes completaram um questionário auto-administrado sobre dieta e outros fatores de risco possível para o câncer. A ingestão de AA foi avaliada usando um QFA e com base em análises de AA em alimentos holandeses relevantes. A abordagem caso-coorte foi utilizada para processamento de dados e análise; casos foram enumerados para toda a coorte. Casos incidentes de câncer a partir da coorte total foram detectados por ligações para o Netherlands Cancer Registry e o Netherlands Pathology Registry. Tempo de seguimento: 16,3 anos	Após acompanhamento, foram detectados 101, 83, 180 e 66 casos de cavidade oral, oro-hipofaringe, laringe e câncer de tireóide, respectivamente. A ingestão média de AA na dieta foi 21,8 ± 12,1 µg. AA dietética não foi associado com aumento do risco de câncer de cavidade oral (HR ingestão por 10 µg/d = 0,90, IC 95%: 0,73, 1,10), oro-hipofaringe (HR = 0,74, IC 95%: 0,5, 1,03), laringe (HR = 1,05, 95% CI: 0,91, 1,21), ou câncer de tireóide (HR = 1,03, IC 95%: 0,82, 1,27). AA ingestão dietética não foi positivamente associado com o risco da cabeça-pescoço e câncer de tireóide, exceto com o risco de câncer da cavidade oral para mulheres não fumantes. Uma associação negativa foi observada para homens.
Ngoan et al, 2009 ⁸⁶	- 670 casos de câncer de estômago e câncer colo-retal - 672 controles hospitalares pareados por sexo e idade Internados em hospitais de Hanoi no Vietnã do Norte em 2006-2007	Examinar a relação entre a ingestão de alimentos aquecidos e o risco de câncer de estômago e colo-retal.	Casos e controles foram entrevistados um dia antes de coletar dados demográficos, de estilo de vida e um QFA semi-quantitativo. Os participantes foram solicitados a indicar o consumo alimentar preferível em uma escala de 5 categorias de cores de alimentos (gradação de cor branca para queimada). O estudo incluiu peixes fritos, carnes, ovos, batata, tofu, alimentos grelhados, assados alimentos, açúcar, pão, torrada e biscoitos. Estes foram cozidos a temperaturas tão elevadas quanto 165-240 ° C, nessas temperaturas e acrilamida e outros possíveis carcinógenos são relatados na	Baseado em OR bruto, a alta exposição a cinco fatores incluídos alimentos grelhados, assados, pão, torradas, e biscoito têm sido relacionados com o aumento significativo de risco de câncer. Depois de ajustados para esses cinco fatores com a idade e sexo, consumo elevado de carnes assadas, pão e biscoito um aumento significativo de risco de câncer foi encontrado 63% (IC 1,04-2,54) p = 0,029; 40% (IC 1,03-1,90) p = 0,035, 60% (IC 1,03-2,46) p = 0,037, respectivamente. Para a exposição entre os controles: 529 (79%) que não foram expostos à carnes assadas, 449 (67%) não foram expostos aos pães; e 494 (74%) não foram expostos à biscoitos.

			literatura.	
Hogervorst et al, 2009b ⁵⁵	120.852 participantes (58.279 homens, 62.573 mulheres) do estudo de caso-coorte do Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer iniciado em 1986. O número de pessoas-ano em risco foi estimada usando uma amostra aleatória de participantes da coorte total que foi escolhida no início do estudo (n = 5.000). Idade: 55-69 anos	Investigar a associação entre a ingestão de AA dietética e o risco de câncer de pulmão.	No início do estudo, os participantes completaram um questionário auto-administrado sobre dieta e outros fatores de risco para o câncer. A ingestão de AA foi avaliada usando um QFA e com base em análises de AA em alimentos holandeses relevantes. Casos incidentes de câncer de pulmão no grupo total foram detectados por ligações para o Netherlands Cancer Registry e o Netherlands Pathology Registry. Hazard ratio e intervalos de confiança de 95% para o risco de câncer de pulmão associado com a ingestão de AA foram estimados utilizando modelos de riscos proporcionais de Cox controlados para fumar (status, quantidade e duração) e outros fatores de risco de câncer de pulmão.	Foram detectados 2.649 casos de câncer de pulmão primário, foram excluídos casos de câncer de pulmão histologicamente verificados quando os casos apresentavam outro câncer prevalente no início do estudo (exceto câncer de pele). A HR multivariada ajustada de câncer de pulmão para um aumento de 10 µg/d de ingestão de AA foi 1,03 (IC 95% = 0,96-1,11) para homens e 0,82 (IC 95% = 0,69-0,96) para mulheres. A HR de câncer de pulmão para o maior (mediana de ingestão de 37,6 µg/d para homens e 36,8 µg/d para mulheres) contra o menor (mediana de ingestão 10,8 µg/d para homens e 9,5 µg/d para mulheres) quintil de ingestão de AA foi 1,03 (IC 95% = 0,77-1,39; P = 0,85) para homens e 0,45 (IC 95% = 0,27-0,76, P = 0,01) para as mulheres. A associação inversa nas mulheres foi mais forte para o adenocarcinoma (HR para o tercil mais alto de ingestão contra o mais baixo = 0,40, IC95% = 0,21-0,78; P = 0,01).
			Tempo de acompanhamento: 13,3 anos	
Larsson et al, 2009a ⁴⁰	45.306 participantes da The Cohort of Swedish Men nascidos entre 1918 e 1952. Idade: 45-79 anos	Investigar a associação entre a ingestão de AA dietética e câncer colorretal.	A dieta foi avaliada no início do estudo (1997) usando um QFA em que os participantes relataram a frequência de consumo de 96 itens alimentares ao longo do ano anterior. O teor de AA foi obtido a partir do Swedish National Food Administration e Svensson et al. ³⁷ Testes de tendência foram realizados através da atribuição do valor da mediana para a ingestão de AA para cada quartil e modelagem desta variável como uma variável contínua.	Durante o acompanhamento, a incidência de 676 casos de câncer colorretal foi apurada. Comparado com o quartil mais baixo de ingestão AA (<29,6 µg/d), a HR multivariada para o quartil mais alto (≥ 41,7 µg/d) foram de 0,95 (95% intervalo de confiança (CI) 0,74-1,20) para câncer colorretal, 0,97 (95% CI 0,71-1,31) para câncer de cólon e 0,91 (IC 95% 0,62-1,34) para câncer retal. Nenhuma associação estatisticamente significativa entre a ingestão de AA e risco de câncer colorretal, de cólon ou de reto após ajuste para idade ou após o ajuste para fatores de risco de câncer colorretal foi observada. A ingestão de AA não foi associada com o risco de câncer de cólon proximal ou distal. A ingestão diária média de AA na população do estudo foi 36,1 ± 9,6 µg. Os principais alimentos fonte de AA foram café (23%), pão integral (17%), torrada (8%), pão branco (7%), biscoitos/bolos (7%), bolachas salgadas (6%), cereais matinais/mingau de cereais (6%) e batata frita (6%). Comparação entre os homens, com um consumo baixo de AA, aqueles com um alto consumo foram, em média, mais jovens e menos propensos a terem maior nível de educação e uma história familiar de câncer colorretal. Além disso, eles eram mais propensos a ter diabetes e tinham ingestão menor de álcool e cálcio, mas maior de fibras. A associação entre a ingestão de AA e o risco de câncer colorretal não variou pelo tabagismo. Os RRs multivariado de câncer colorretal comparando o maior contra o menor quartil de ingestão de AA foram 0,97 (IC 95% 0,64-1,50), para aqueles que nunca fumaram, 0,84 (95% CI, 0,57-1,25) em ex-fumantes e 1,17 (IC 95% 0,72 -1,89) em fumantes.
			Tempo de seguimento: 9,3 anos	
Larsson et al, 2009b ⁴¹	45.306 homens suecos sem	Investigar a associação	A dieta foi avaliada no início do estudo (1997) usando um	2.696 casos de câncer de próstata foram diagnosticados entre os

	<p>história de câncer participantes da The Cohort of Swedish Men. Idade: 45-79 anos</p>	<p>entre a ingestão de AA dietética e o risco de câncer de próstata em uma coorte de homens.</p>	<p>QFA em que os participantes relataram a frequência média de consumo de 96 itens alimentares ao longo do ano anterior. Análises multivariadas de Cox ajustada para idade e modelos de HR foram utilizados para estimar os riscos relativos e intervalos de confiança de 95% para cada quintil de ingestão de AA em comparação com o quintil mais baixo para o câncer de próstata total, localizado e avançado. Sub-análises naqueles que nunca fumaram foram realizadas.</p> <p>Tempo de seguimento: 9,1 anos</p>	<p>45.306 participantes elegíveis. A ingestão diária média de AA na população do estudo foi $36,1 \pm 9,6$ μg. Os principais contribuintes para a ingestão AA foram café (23%), pão integral (17%), pão integral torrado (8%), pão branco (7%), cookies bolinhos (7%), cereais matinais (6%), bolachas/biscoitos (6%), batata frita (6%) e batatas chips (4%). Comparado com o quintil mais baixo de AA, (média 23,7 $\mu\text{g}/\text{d}$), os riscos relativos (IC 95%) para o quintil mais alto (média de 49,8 $\mu\text{g}/\text{d}$) foram 0,88 (0,70-1,09) para câncer de próstata total, 1,07 (0,87-1,32) para câncer de próstata localizada, e 0,98 (0,78-1,22) para câncer avançado. Nenhuma associação significativa entre a ingestão de AA e risco de câncer de próstata total, localizado ou avançado foi encontrada. Naqueles que nunca fumaram, a ingestão de AA foi não significativa e inversamente associada com o risco de câncer de próstata avançado após o ajuste para outros fatores de risco ($p = 0,15$).</p>
Larsson et al, 2009c ⁴²	<p>61.433 mulheres suecas (da The Swedish Mammography Cohort), nascidas em 1914-1948</p>	<p>Investigar a associação entre a ingestão de AA dietética e o risco de câncer de mama.</p>	<p>Um QFA com 67 e 96 itens alimentares foi usado para avaliar a dieta no início e em 1997, respectivamente. Nesses questionários, as mulheres foram convidadas a informar quantas vezes, em média, tinham consumido cada item alimentar nos 6 meses prévios (1987-1990 QFA) ou no ano anterior (1997 QFA). Modelo de Cox foi usado para estimar risco com IC de 95% para a relação entre a ingestão de AA e risco de câncer de mama.</p> <p>Tempo de seguimento: 17,4 anos</p>	<p>2.952 casos incidentes de câncer de mama foram diagnosticados na coorte. Na análise multivariada controlada para fatores de risco de câncer de mama, nenhuma associação estatisticamente significativa entre a ingestão a longo prazo de AA (avaliados no início e em 1997) e o risco de câncer de mama, em geral ou por status de receptor de estrogênio e de receptor de progesterona foi encontrada. A análise multivariada de Cox comparando os quartis extremos de ingestão de AA foram 0,91 (95% (IC): 0,80, 1,02) para câncer de mama em geral, 0,89 (95% IC: 0,74, 1,08) para tumores RE+ e RP+, 1,17 (95% CI: 0,84, 1,64) para tumores RE- e PR-, e 0,91 (95% CI: 0,61, 1,38) para os tumores RE- e RP-. A associação entre a ingestão de AA e o risco de câncer de mama não diferiram pelo tabagismo.</p>
Larsson et al, 2009d ⁴³	<p>61.057 mulheres suecas (da The Swedish Mammography Cohort), nascidas em 1914-1948</p>	<p>Investigar a relação entre a ingestão de AA dietética e a incidência de câncer epitelial de ovário.</p>	<p>Um QFA com 67 e 96 itens alimentares foi usado para avaliar a dieta no início e em 1997, respectivamente. As mulheres foram solicitadas a relatar quantas vezes, em média, tinham consumido cada item alimentar durante os últimos 6 meses (primeiro QFA) ou no ano anterior (segundo QFA). O teor de AA foi obtido a partir do Swedish National Food Administration e Svensson et al.³⁷ Casos incidentes de câncer epitelial de ovário foram identificados pela ligação com o National Swedish Cancer Registry e o Regional Cancer Registry. Análise multivariada de Cox foi usada para estimar risco com IC de 95%, ajustada para fatores de risco do câncer de ovário.</p> <p>Tempo de seguimento: 17,5 anos</p>	<p>368 casos incidentes de câncer de ovário foram registrados. A ingestão diária de AA no início do estudo foi $24,6 \pm 7,6$ $\mu\text{g}/\text{d}$. Os maiores contribuintes em 1997 foram café, pão integral, torrada, cereais matinais, bolachas/biscoitos, cookies/bolinhos, batata frita e batata cozida. Mulheres com alto consumo são mais jovens. A análise de Cox de câncer de ovário comparando com o maior quartil de ingestão de AA no início do estudo foi 0,85 (95% IC, 0,63-1,14). Nenhuma associação significativa entre a ingestão de acrilamida e o risco de câncer de ovário total ou câncer de ovário seroso após ajuste para idade ou em análise multivariada ajustada para fatores de risco para câncer de ovário e fatores dietéticos foi encontrada.</p>
Larsson et al, 2009e ⁴⁴	<p>61.226 mulheres suecas (da The Swedish</p>	<p>Investigar a associação entre a ingestão de AA</p>	<p>Um QFA com 67 e 96 itens alimentares foi usado para avaliar a dieta no início e em 1997, respectivamente. As</p>	<p>687 casos incidentes de adenocarcinoma endometrial foram diagnosticados na coorte. Mulheres com alto consumo foram, em</p>

	Mammography Cohort), nascidas em 1914-1948	dietética e a incidência de câncer de endométrio.	mulheres foram solicitadas a relatar quantas vezes, em média, tinham consumido cada item alimentar durante os últimos 6 meses (1987–1990 QFA) ou no ano anterior (1997 QFA). Para as análises utilizando dados do segundo questionário, 36.369 mulheres foram incluídas após excluídas aquelas com consumo de energia implausível e aquelas com diagnóstico de câncer ou que haviam sido submetidas a uma histerectomia entre o início do estudo e 1998. Análise de Cox foi usada para estimar o risco com IC de 95% para a relação entre a ingestão de AA e risco de câncer de endométrio.	média, mais jovens. A análise multivariada de câncer de endométrio para as mulheres no maior quartil de ingestão de AA foi média de 33,8 µg/d, comparados com aqueles no menor quartil (média de 15,9 µg/d) foi 0,96 (95% CI, 0,76-1,21) sem variação pelo tabagismo. Nenhuma associação foi observada entre a ingestão a longo prazo AA e o risco de câncer endométrio.
Naruszewicz et al, 2009 ^{*71}	14 participantes (6 homens, 8 mulheres) - 8 não fumantes - 6 fumantes Idade: 35 anos (22-56)	Investigar a possível conexão entre a ingestão crônica de batata chips contendo AA e estresse oxidativo ou inflamação.	O estudo foi dividido em 3 fases: 1. Nas primeiras 2 semanas, todos os sujeitos do estudo foram obrigados a ingerir 400 g de batata cozida/d, com pequenas quantidades de gordura e sal; 2. Para os próximos 28 d, os sujeitos do estudo ingeriram 160 g de batatas fritas/d compradas em uma loja (batatas fritas produzidas comercialmente). O teor de AA foi 980 µg/kg (156,8 µg por porção diária de 160 g ingerida), e a concentração de ácidos graxos trans foi <1%; 3. Para os 28 d seguintes, os sujeitos do estudo foram estritamente proibidos de comer batatas fritas, que foram substituídos novamente por batatas cozidas.	Um aumento nos Hb-AA no sangue foi em média de 43,1 pmol x L (-1) xg (-1) hemoglobina (intervalo: 27-76; p <0,01) em não fumantes e 59,0 pmol x L (-1) xg (-1) hemoglobina (intervalo: 43-132; p <0,05) em fumantes. Um aumento significativo no LDL oxidado (p <0,01), nas concentrações de interleucina-6 de alta sensibilidade, proteína C-reativa de alta sensibilidade, e gama-glutamil transferase (Gama-GT) foi observada em fumantes e não fumantes. Um aumento significativo na produção de espécies reativas de oxigênio por monócitos, linfócitos e granulócitos e um aumento na expressão CD14 em macrófagos (p <0,001) foram encontradas após a ingestão de batatas fritas.
Hogervorst et al, 2008a ⁵⁷	5.000 pessoas selecionadas aleatoriamente a partir do Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer (1986) Idade: 55-69 anos	Investigar a associação entre a ingestão de AA dietética e câncer de células renais, bexiga e próstata.	No início do estudo, os participantes completaram um questionário auto-administrado com 150 itens alimentares e possíveis fatores de risco para o câncer, como fumar, ocupação e atividade física. O teor de AA foi baseado em análise química de todos os alimentos holandeses relevantes. Casos incidentes na coorte total foram detectados por ligações com o Regional Cancer Registries e o Netherlands Pathology Registry. Foi realizada análise de Cox. Tempo de seguimento: 13,3 anos	339, 1210, e 2.246 casos de células renais, da bexiga e câncer de próstata, respectivamente, estavam disponíveis para análise. Os participantes tiveram uma ingestão média de AA de 21,8 ± 12,0 µg/d (0,30 ± 0,18 µg de AA/kg/PC). Houve uma associação positiva entre AA e o risco de câncer de células renais no grupo de homens e mulheres (HR: 1.10; 95% CI: 1,01, 1,21) para cada incremento de 10 µg em AA/d. Para homens e mulheres separadamente, os HR foram semelhantes. No grupo de homens e mulheres combinados, houve uma tendência (p = 0,04) positiva significativa do menor para o maior quintil de ingestão de AA, com um HR de 1,59 (1,09, 2,30) no quintil mais alto. Uma tendência não significativa inversa para câncer de próstata avançado, para os indivíduos que nunca fumaram foi encontrada. A ingestão de AA não foi associada com o risco de câncer de bexiga quando homens e mulheres que nunca fumaram, ex-fumantes e fumantes foram combinados. Além disso, no subgrupo de participantes no maior decil da ingestão de AA, um maior risco não foi observado. No entanto, no subgrupo nunca fumar, a ingestão de AA tendeu a ser inversamente associado com o risco de câncer de bexiga (p para tendência = 0,07), mas não houve uma relação dose-resposta linear.

Olesen et al, 2008 ⁷⁶	648 mulheres dinamarquesas, na pós-menopausa, participantes do The Danish Diet, Cancer and Health Study (1993-1997) - 374 casos de câncer de mama (125 fumantes); - 374 controles pareados por idade (139 fumantes) Idade: 57 anos (50-65)	Avaliar a associação entre a exposição à AA e câncer de mama utilizando biomarcadores.	Exposição de AA foi avaliada por um QFA, questionário de estilo de vida e utilizando biomarcadores de Hb-AA e Hb-GA. Informações de ocorrência de câncer foram obtidas a partir do Danish Cancer Register. Informações sobre os receptores de estrogênio foram obtidas do Danish Breast Cancer Cooperative Group. Tempo de seguimento: 4,2 anos	Os níveis de Hb-AA e Hb-GA foram semelhantes nos casos e controles, com fumantes apresentando níveis muito mais elevados (aproximadamente 3 vezes) do que os não fumantes. A maior fonte de AA foi o tabaco. Os níveis de Hb-AA e Hb-GA foram 3,5 e 3,8 vezes maior, respectivamente, em fumantes. Nenhuma associação foi observada entre os níveis de Hb-AA e risco de câncer de mama nem quando ajustado para fatores de confusão como duração de terapia de reposição hormonal, paridade, IMC, ingestão de álcool e nível de escolaridade. Após o ajuste para o comportamento de fumar, no entanto, uma associação positiva foi observada entre os níveis de Hb-AA e câncer de mama RE+ com uma incidência de risco estimada (95% CI) de 2,7 (1,1-6,6) por 10 vezes o aumento dos níveis de Hb-AA nível (p = 0,03).
Hogervorst et al, 2008b ⁵⁸	5.000 participantes do Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer (1986) Idade: 55-69 anos	Investigar a associação entre a ingestão de AA dietética e o risco de câncer gastrointestinal.	A ingestão de AA foi avaliada por um QFA no início do estudo (150 alimentos para investigar a ingestão habitual de alimentos anterior ao início do estudo) e foi baseada em análises de AA em alimentos holandeses relevantes. Casos incidentes na coorte total foram detectados em a partir do Netherlands Pathology Registry. As variáveis que foram testadas para a modificação de efeito foram selecionados com base em sua capacidade de modificar a atividade do citocromo P4502E. Para avaliação de risco foi usada a análise multivariada de Cox. Tempo de Seguimento: 13,3 anos	2190, 563, 349 e 216 casos de câncer colorretal, de pâncreas, estômago e esôfago, respectivamente, foram detectados. A ingestão de AA foi de $21,7 \pm 12,1$ µg/d. Um incremento de 10 µg/d de ingestão de AA foi associada na análise multivariada de Cox com HRs (95% CI) de 1,00 (0,96-1,06), 1,02 (0,94-1,10), 1,06 (0,96-1,17) e 0,96 (0,85 -1,09) para câncer gástrico, colorretal, de pâncreas e esôfago, respectivamente. Para ex-fumantes ou nunca fumantes, os HRs correspondentes foram: 1,03 (0,94-1,12), 1,09 (0,98-1,22), 1,07 (0,93-1,24) e 0,92 (0,76-1,11). Havia alguns riscos significativamente aumentados dentro de subgrupos estratificados por obesidade, atividade física não ocupacional e idade, fatores que foram selecionados a priori com base em sua capacidade de modificar a atividade do citocromo P4502E1. No geral, a ingestão de AA não foi associada com risco de câncer gástrico, colorretal, pancreático, e esôfago.
Abramsson-Zetterberg et al, 2008 ⁴⁵	24 participantes (10 homens, 14 mulheres) - 5 fumantes - 19 não fumantes Idade: 46 anos (24-60)	Investigar se o consumo de alimentos ricos em carboidratos simples preparado de maneiras diferentes tem um impacto sobre a estabilidade do cromossomo, ou seja, sobre a formação de micronúcleos de eritrócitos jovens.	Os participantes foram randomizados em dois grupos durante quatro dias em um estudo semi-controlado de consumo alimentar. Um grupo (grupo de alimentos aquecidos em baixa temperatura - lowHF) consumiu apenas alimentos cozidos em água (máx. 100 ° C) e baixa ingestão de café, e o outro grupo (grupo de alimentos aquecidos em altas temperaturas - highHF) consumiu alimentos preferencialmente fortemente aquecidos e/ou fritos. Todos os participantes mantiveram um diário alimentar por 4 dias. O consumo relatado de legumes e frutas foi praticamente o mesmo nos grupos. Amostras de sangue foram colhidas antes e depois de 4 dias. A frequência (f) de eritrócitos muito jovens micronucleados (MN), transferrina-positivos reticulócitos (TRF-Ret), fMNTrf-Ret, foi determinada, e a diferença na frequência, antes e após o período de estudo, foi calculado. Nas amostras de sangue os níveis de Hb-AA foram analisados	A ingestão total média de AA no grupo HighHF durante quatro dias foi estimado em cerca de 3000 ± 450 µg/pessoa. Para o grupo LowHF, a ingestão média de AA foi AA $20 \mu\text{g} \pm 10$ g. A diferença média entre as frequências de micronúcleos TRF-Ret, fMNTrf-Ret foi -0,15% para o grupo LowHF e 0,17% para o grupo HighHF (p <0,005). Quando os fumantes foram excluídos do cálculo as diferenças foram -0,13% e 0,10%, respectivamente (p <0,01). The fMNTrf-Ret médias para os dois grupos juntos (LowHF e HighHF) foram 1,42% antes e 1,43% após o período de estudo. Estas frequências estão na faixa normal. Os participantes foram divididos ao acaso em dois grupos e os fMNTrf-Ret antes do período de intervenção foram 1,29% e 1,55% para os grupos HighHF e LowHF, respectivamente. Excluindo os fumantes do cálculo, os fMNTrf-Ret foram 1,40 e 1,39 %, respectivamente.

			como uma medida da dose AA interna.	
Hogervorst et al, 2007 ⁵⁹	2.589 mulheres selecionadas aleatoriamente a partir do Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer Idade: 55-69 anos	Investigar a associação entre ingestão de AA dietética e o risco de câncer de endométrio, ovário, e mama.	A ingestão de AA de membros da sub-coorte e casos foi avaliada por um QFA (150 alimentos investigando a ingestão habitual de alimentos anterior ao início do estudo). Para a estimativa de ingestão, os alimentos que podem conter concentrações consideráveis de AA foram estabelecidos: batatas fritas, batatas chips, pão e pão de centeio, biscoitos, pastelaria, pão torrado, chocolate, leite com achocolatado, nozes, manteiga de amendoim, cereais matinais e café. Teor de AA foi baseado na análise de todos os alimentos holandeses relevantes. Foram feitas análises subgrupos com não fumantes para eliminar a influência do fumo. Tempo de seguimento: 11,3 anos	327, 300 e 1.835 casos de câncer de endométrio, ovário e câncer de mama foram registrados. Em média, os membros da sub-coorte tinham uma ingestão de AA de 21,0 ± 11,9 µg/d, o que corresponde a 0,32 ± 0,19 µg/kg. Em geral, o café foi o contribuinte mais importante para a ingestão AA. Comparado com o quintil mais baixo de ingestão de AA (ingestão média, 8,9 µg/d), a análise multivariada apontou HRs para câncer de endométrio, ovário e mama no quintil mais alto (ingestão média, 40,2 µg/d) foram 1,29 (IC 95%, 0,81-2,07; P = 0,18), 1,78 (95% CI, 1,10-2,88; P = 0,02) e 0,93 (95% CI, 0,73-1,19; P = 0,79), respectivamente. Para os que nunca fumaram, os HRs correspondentes foram 1,99 (95% CI, 1,12-3,52; P = 0,03), 2,22 (95% CI, 1,20-4,08; P = 0,01) e 1,10 (95% CI, 0,80-1,52; P = 0,55). Aumento dos riscos de câncer de endométrio e de ovário na pós-menopausa com o aumento de AA na dieta, particularmente entre os que nunca fumaram foram observados. Risco de câncer de mama não foi associado com a ingestão de AA.
Pelucchi et al, 2007 ⁸¹	Dados obtidos a partir de uma série estudos caso-controle integrados. As informações foram coletadas entre 1991 e 2002 no norte, centro e sul da Itália. - 767 casos (494 homens, 273 mulheres) - 1534 controles (988 homens, 546 mulheres) pareados por centro de estudo, sexo e idade admitidos nos mesmos hospitais por condições agudas não neoplásicas	Analisar a relação entre a ingestão de AA dietética e risco de câncer de células renais.	Informações sobre a dieta referentes aos 2 anos prévios ao diagnóstico foi obtido por um QFA, validado e reprodutível para a ingestão de nutrientes. O QFA incluiu 78 alimentos, grupos de alimentos ou receitas e permitiu a estimativa do consumo de energia. No QFA, 2 perguntas se referiam especificamente ao consumo de batatas fritas/cozidas, incluindo a frequência semanal de consumo e tamanho da porção usual. Outros itens considerados para a estimativa da ingestão diária média de AA foram o consumo de café, pão, biscoitos doces, biscoitos, torradas e palitos salgados, e na Itália, "cappuccino". Para obter a estimativa da ingestão pessoal de AA, foram somados os produtos a partir da frequência de consumo desses alimentos e do conteúdo correspondente à média de AA, que foi obtida a partir da Organização Mundial da Saúde (OMS ¹⁰² e o Swiss Federal Office of Public Health).	Batatas fritas/cozidas foram os itens alimentar que mais contribuíram para a ingestão alimentar de AA (29,6%), e seu consumo não foi relacionado com câncer de células renais OR (CI 0,78-1,43). Pão branco contribuiu para 28,6% da ingestão de AA e o OR para câncer de células renais para o alto consumo foi 1,70 (95% CI, 1,25-2,30). Biscoitos doces (15,0% da AA na dieta total, OR 0,93 para o alto consumo), café (12,4%, OR 1,03), biscoitos (6,5%, OR 1,07) e outros alimentos que contribuíram em uma menor proporção com a ingestão de AA não foram associados com o risco câncer de células renais. O OR para quartis crescentes de ingestão total de AA foram 1,21 (95% CI, 0,94-1,57), 1,14 (95% CI, 0,86-1,51) e 1,20 (95% CI, 0,88-1,63) em comparação com o quartil mais baixo (p = 0,35). Quando a contribuição do consumo de pão branco foi excluído da estimativa de ingestão de AA, o OR para o quartil mais alto contra o mais baixo de AA foi de 0,87 (95% CI, 0,65-1,14).
Mucci et al, 2006 ⁴⁹	61.467 mulheres do programa de rastreamento mamográfico de base populacional em 1987-1990 na Suécia Idade: 41-73 anos	Investigar se fontes alimentares de AA podem aumentar o risco de câncer de colo e reto.	Informação sobre a dieta foi determinada através de um QFA (67 alimentos comumente consumidos na Suécia). Informações sobre níveis de AA em alimentos foram adquiridas a partir da Swedish National Food Administration e a U.S. Food and Drug Administration. A ingestão diária estimada de AA através da dieta foi calculada com base em: café, torrada, pão branco, de centeio e pães de grãos integrais, batatas chips, batatas fritas, biscoitos, bolos, bolachas, chocolate, panquecas, cereais e almôndegas. Informações sobre o câncer incidente na coorte veio do registro do Swedish Cancer Register.	504 casos de câncer de cólon e 237 do reto ocorreram no decorrer da coorte de 2003. A ingestão média de AA através da dieta foi de 24,6 µg/d (Q25-70 = 18,7-29,9). Café (44%), batata frita (16%), torrada (15%) e outros pães (12%) foram os maiores contribuintes. Após o ajuste para possíveis fatores de confusão, não houve associação entre a ingestão estimada de AA e câncer colorretal. Comparando quintis extremos, os riscos relativos ajustados (95% CI; p) foram para o câncer colorretal 0,9 (0,7-1,3, p = 0,80), câncer de cólon 0,9 (0,6-1,4, p = 0,83) e câncer retal 1,0 (0,6 -1,8, p = 0,77). A ingestão de alimentos específicos ricos em AA (por exemplo, café, torrada e batata frita) não foi associada ao risco de câncer.

Pelucchi et al, 2006 ⁸³	<p>Participantes com câncer histologicamente confirmado e controles pareados por centro de estudo, sexo e idade admitidos nos mesmos hospitais por condições agudas não neoplásicas na Itália e na Suíça (1991-2002)</p> <p>Cavidade oral e faringe (749 casos; 1.772 controles) Esôfago (395 casos; 1.066 controles) Intestino grosso (1.394 casos de cólon, 886 casos de câncer retal; 4.765 controles) Laringe (527 casos; 1.297 controles) De mama (2.900 casos; 3.122 controles) Ovário (1.031 casos; 2.411 controles)</p>	<p>Analisar a relação entre a ingestão de AA e o câncer da cavidade oral e faringe, esôfago, intestino grosso, laringe, mama, ovário e próstata.</p>	<p>Casos e controles foram questionados durante a internação quanto à alimentação (QFA incluindo 78 alimentos, questionado quanto aos 2 anos prévios). Entre os itens do QFA, aqueles considerados para a estimativa da ingestão de AA foram o consumo de batatas fritas/assadas, café, cappuccino, pão, pizza, carne e peixe frito, biscoitos doces, bolachas, palitos salgados e torradas. O conteúdo médio de AA de cada alimento foi obtido a partir da OMS e da French Agency for Food Safety. ORs foram calculadas utilizando modelos de regressão logística multivariada, ajustada para o consumo de energia e de outras covariáveis de maior interesse.</p>	<p>O OR para o mais alto quintil em relação ao mais baixo de ingestão de AA foram 1,12 (IC 95% = 0,76-1,66) para câncer da cavidade oral/faringe, 1,10 (IC 95% = 0,65-1,86) para esôfago, de 0,97 (IC 95% = 0,80-1,18) para colorretal, 1,23 (IC 95% = 0,80-1,90) para laringe, 1,06 (IC 95% = 0,88-1,28) para câncer de mama, de 0,97 (IC 95% = 0,73-1,31) para câncer de ovário and 0,92 (95% CI 0,691-1,23 5) para câncer de próstata. Nenhuma das tendências de risco foi significativa.</p>
Matthys et al, 2005 ⁷⁸	<p>341 adolescentes belgas (129 meninos, 212 meninas) Idade: 13-18 anos</p>	<p>Estimar o consumo de AA em adolescentes e avaliar possíveis riscos à saúde devido à esta exposição.</p>	<p>A Belgian Federal Agency for the Safety of the Food Chain coletou 150 alimentos de supermercados e restaurantes diferentes para analisar os níveis AA. As amostras foram compostas por: biscoitos para bebês, pão, torrada, batata chips, chocolate, achocolatado, batatas fritas, café, cereais matinais, pão de gengibre, biscoitos doces, biscoitos salgados e pipoca. A exposição estimada foi baseada em um consumo de alimentos realizado em 1997. A modelagem de exposição foi baseada em simulações de Monte Carlo.</p>	<p>A ingestão diária estimada de AA dadas em percentis 5, 50 e 95 foram 0,19, 0,51 e 1,09 µg/kg PC/d. Pão, apesar de seu baixo conteúdo AA, é relevante como fonte de exposição de AA nos percentis mais baixos. Em percentis maiores a contribuição de batatas fritas e batatas chips são mais importantes. A ingestão foi menor do que a dose de 5 µg/kg PC/d, abaixo da qual os estudos apontam efeitos neurotóxicos e carcinogênicos. A relevância da dose de consumo para neurotoxicidade e risco de câncer ainda são discutíveis*****.</p>
Mucci et al, 2005 ⁴⁸	<p>43.404 mulheres suecas da Women's Lifestyle and Health Cohort. 9% das mulheres estavam na pós-menopausa Idade: 39 anos</p>	<p>Avaliar associação entre exposição à acrilamida através da dieta e risco de câncer de mama.</p>	<p>Os participantes preencheram um QFA semiquantitativo no início do estudo que perguntou sobre o consumo usual de alimentos com alto teor de acrilamida: café, batatas fritas, batatas chips, pães crocantes e macios, cereais, bolachas, biscoitos, panquecas, e almôndegas. O banco de dados de AA do Swedish National Food Administration foi usado para determinar os níveis médios nesses alimentos. As mulheres foram categorizadas em quintis com base na distribuição do consumo de AA. Modelos de riscos proporcionais de Cox foram usados para ajustar no início do estudo as covariáveis: idade, escolaridade, índice de massa corporal, consumo de álcool, tabagismo, uso de</p>	<p>Após o acompanhamento, a incidência de câncer de mama foi 667 casos. Quintis diferiram significativamente no início do estudo com relação às medidas de nível educacional, tabagismo, paridade e consumo de energia total, gordura saturada, e fibras (p <0,001). A ingestão dietética média de AA foi de 25,9 µg/kg/d; menos de 1,5% dos participantes consumiu mais de 1 µg/kg/d. A maior contribuição foi do café (54% do consumo), batatas fritas (12% do consumo), e pão torrado (9% do consumo). Comparado com o quintil mais baixo de ingestão de AA, não houve aumento significativo do risco de câncer de mama no quintil mais alto e nenhuma evidência de uma dose-resposta linear. Para o quintil</p>

			contraceptivos orais, a paridade, idade do primeiro parto, menopausa, história familiar de câncer de mama, ingestão total de energia, e a ingestão de gordura saturada e fibra. Teste qui-quadrado do Wald foram utilizados para avaliar se os riscos relativos foram significativamente diferentes a partir de 1.	5 comparado com quintil 1, o risco relativo foi de 1,19 (intervalo de confiança 95%, 0,91-1,55). Houve associação entre o risco de câncer de mama e maior ingestão de alimentos específicos, incluindo café, batatas fritas, pão torrado.
Mucci et al, 2004 ⁴⁷	379 casos com incidência de câncer de células renais histologicamente verificado e 350 controles residentes em oito condados na Suécia entre Junho de 1989 e Dezembro de 1991.	Avaliar o risco de câncer de células renais para a ingestão de alimentos com níveis elevados de acrilamida e acrilamida para a dose diária total.	Um QFA perguntado sobre a ingestão habitual de itens alimentares e bebidas em 1987, desconsiderando as mudanças recentes. Foram coletadas informações sobre 11 itens de alimentos com elevados teores AA, incluindo café, batatas fritas, biscoitos, e outros pães. O conteúdo de AA em alimentos específico foi determinado através de bases de dados extensas de alimentos na Suécia e nos Estados Unidos. Casos incidentes de câncer de células renais foram identificados através de registros de câncer regional. Os controles foram selecionados aleatoriamente a através do registro para a população total e foi pareada por idade e sexo. As taxas de participação para os casos e controles foram 70% e 72%, respectivamente; 379 casos e 353 controles foram entrevistados. Os dados foram obtidos através de questionários estruturados por entrevistadores treinados usando entrevistas.	A exposição diária média estimada de AA através de fontes alimentares foi de $27,6 \pm 0,6$ µg entre os controles e $27,6 \pm 0,7$ µg entre os casos de câncer de células renais. Entre os controles, as principais fontes de acrilamida estimada na dieta foram pão torrado (23,3%), café (21,3%) e batatas fritas (20,3%). Ajustado para potenciais fatores de confusão, não houve associação entre a ingestão de AA por dia e o risco de câncer de células renais (p para tendência = 0,8). O risco relativo comparando a mais alta (> 31,9 µg/d) para o quartil mais baixo (<20,1 µg/d) foi de 1,1 (0,7-1,8). Com uma comparação semelhante, não houve diferença no efeito de AA entre os fumantes (OR = 1,0) contra não fumantes (OR = 1,0).
Mucci et al, 2003 ⁴⁶	1.525 participantes nascidos na Suécia entre 1918 e 1942 - 987 Casos (591, 263, 133 com câncer de intestino grosso, bexiga e rins, respectivamente, identificados na região de Estocolmo a partir da base populacional de registro de câncer - 538 controles selecionados aleatoriamente a partir do Cadastro de população total durante o período do estudo pareados por idade e sexo.	Investigar a associação entre ingestão de AA dietética e o risco de câncer de intestino grosso, bexiga e rim.	Hábitos alimentares nos 5 anos anteriores ao estudo foram avaliados por QFA semiquantitativo (188 itens alimentares, incluindo batatas fritas, batatas chips, torrada, cereais matinais e biscoitos). A medida da dose de AA foi determinada pela classificação dos itens alimentares na sequência de doses de AA: batatas fritas, batatas chips, panquecas fritas, pizzas, almôndegas, empanados de peixe, cereais, pão e biscoitos. Os alimentos foram classificados de acordo com a mediana do teor de AA determinada pela Swedish National Food Administration. Risco de cada tipo de câncer independente para 14 itens alimentares ricos em AA (440 µg/kg mediana) e para AA total da dieta foram calculados. Regressão logística não condicional foi utilizada para estimar OR, ajustado para possíveis fatores de confusão.	Controlando para potenciais fatores de confusão, há pouca evidência de uma associação entre qualquer tipo de batata assada ou frita e o risco de câncer. Não há nenhuma evidência de associação positiva entre pão torrado e risco de câncer. A relação entre o pão torrado e o risco de câncer no intestino grosso parece ser inverso (p = 0,07). Dados sobre outros alimentos fritos sugerem um pequeno aumento no risco de câncer de intestino grosso com o aumento do consumo de peixe à milanesa (p = 0,11). Nenhum outro alimento frito é associado com o risco para os tipos de câncer estudados. O risco relativo entre a dose de AA da dieta e câncer de bexiga e rim foi essencialmente nulo, e foi similar para fumantes e não fumantes.
Konings et al, 2003 ⁵⁰	6.250 participantes da National Food Consumption Survey (NFCS) em 1998 na Holanda Idade: 1-97 anos	Analisar o conteúdo de AA nos alimentos que mais contribuem para a exposição alimentar, estimar a exposição de AA em uma amostra	O teor de AA dos alimentos foi analisado com o método de LC-MS-MS. Os resultados foram então usados para estimar a exposição de AA dos consumidores. A exposição foi estimada utilizando a abordagem probabilística para a população geral holandesa e diversas faixas etárias. LOAEL **** e NOAEL *** foram usados para avaliação de riscos	Para 344 produtos alimentícios, as quantidades de AA variaram de 30-3100 µg/kg. Alimentos com a maior média de AA foram batatas chips (1249 µg/kg), salgadinhos (351 µg/kg), petiscos (1060 µg/kg) e pão de gengibre (890 µg/kg). A exposição média de AA a longo prazo foi 0,48 µg/kg/d. Em toda a população, a batata chips teve a maior contribuição para a exposição de AA total seguido de

		representativa da população holandesa e estimar os riscos à saúde pública por conta deste consumo.		salgadinhos e produtos comparáveis e bolo especial holandês. Risco de neurotoxicidade é insignificante. A partir de estimativas de exposição parece que o risco adicional de câncer pode não ser desprezível.
Dybing et al. 2003 ⁶⁸	2.672 participantes (1.291 homens; 1.381mulheres) Idade: 16-79 anos	Estimar o risco de desenvolvimento de câncer após uma exposição longa (consumo alimentar em 70 anos) de AA.	Avaliação do consumo alimentar foi feita a partir de um QFA. Análises de extrapolação linear (LED10 – utilizado para caracterizar o limiar não cancerígeno – e T25 – dose que aumenta a incidência do tumor em 25% em condições normais) foram utilizadas para avaliar a HR do desenvolvimento de câncer após uma longa exposição de alimentar AA (1 µg/kg/d).	Consumo médio de AA foi de 29 µg/d (0,46 µg/kg/d) para as mulheres e 38 µg/d (0,49 µg/kg/d) para os homens. O percentil 97 de consumo foi três vezes maior do que o consumo médio. Café foi o alimento que mais contribuiu para o consumo de AA (28%), seguido de pão (21-24%) – provavelmente pelo elevado consumo pela população norueguesa - e batatas chips (20%). Quando feita a análise LED10 foi encontrado um risco de desenvolver câncer, quando considerado o consumo alimentar de AA por 70 anos, de 0,6x10 ⁻³ , ou seja, 6 casos de câncer para cada 10.000 indivíduos). Os homens que apresentaram consumo maior, percentil 90 e 97, tiveram o risco aumentado para 13 e 21 casos para cada 10.000 indivíduos, respectivamente. Para as mulheres os valores de risco foram ligeiramente menores.
Pelucchi et al, 2003 ⁸²	Participantes com câncer histologicamente confirmados e controles pareados por centro de estudo, sexo e idade admitidos nos mesmos hospitais por condições agudas não neoplásicas na Itália e na Suíça (1991-2002) Cavidade oral e faringe (749 casos; 1.772 controles) Esôfago (395 casos; 1.066 controles) Intestino grosso (1.394 casos de cólon, 886 casos de câncer retal; 4.765 controles) Laringe (527 casos; 1.297 controles) De mama (2.900 casos; 3.122 controles) Ovário (1.031 casos; 2.411 controles)	Analisar a relação entre o consumo de batatas fritas/ assadas e o risco de câncer.	Sujeitos do estudo foram questionados durante a internação, quanto à classe sócio-demográficas, variáveis antropométricas, fumo, álcool e outros hábitos de vida, história médica, atividade física e histórico de câncer em parentes. Informações sobre a dieta referida nos últimos 2 anos foi baseado em um QFA validado e reprodutível compreendendo 78 alimentos. Entre os itens do QFA, 2 perguntas se referiam especificamente ao consumo de batatas fritas/assadas (frequência semanal e tamanho da porção usual). Nenhuma informação foi obtida sobre o grau de escurecimento de batatas, nem sobre os conteúdos de AA.	Todos os OR para o mais alto contra o mais baixo tercil de consumo variaram entre 0,8 -1,1. Nenhuma evidência de interação com idade, sexo, álcool e uso de tabaco foi encontrada. Dados fornecem evidências reconfortantes para a falta de uma importante associação entre o consumo de batatas fritas/assadas e o risco de câncer. Uma tendência inversa em OR com o aumento do consumo de batatas fritas/assadas foi observado para câncer de cólon e de intestino grosso (p <0,05). Nenhuma evidência de interação foi encontrada entre o consumo de batatas fritas/cozidas com um número de variáveis (idade, sexo, tabaco e álcool) em relação ao risco de câncer em vários locais.

AA = acrilamida; PC = peso corpóreo; GA = glicidamida; Hb-AA = adutos de hemoglobina e acrilamida; Hb-GA = adutos de hemoglobina e glicidamida; QFA = questionário de frequência alimentar; IC = intervalo de confiança; HR = razão de risco; MOE = margem de exposição; EM = espectometria em massa; OR = razão odds; RE = receptor de estrogênio; RP = receptor de progesterona DP = desvio padrão

*estudos experimentais

**o conceito de margem de exposição (MOE) está sendo estabelecido (EFSA 2005). A MOE é a razão entre um ponto na curva dose-resposta que está relacionado à tumores nos estudos experimentais e de exposição. O valor da MOE é um indicador para avaliar a possível extensão do risco. Quanto maior a MOE menor o risco de exposição preocupante. O Scientific Committee of the European Food Safety Authority (EFSA) considera 10.000 ou mais (em geral) como um nível preocupante de risco para a saúde pública e pode ser visto como uma baixa prioridade de ações para a saúde. Para AA, os valores de MOE entre 50 e 2.000 são consideráveis para avaliar o risco de exposição e dados toxicológicos.

*** Um Nível de Efeito Adverso Não Observado (No observed Adverse Effect Level - NOAEL) para que a AA induza neupatia é identificado em 0.5mg/kg PC/d em um experimento crônico em ratos. Baseado em um experimento com recebimento oral de AA em longo prazo (RfD) o valor de 5µg/kg/PC/d foi calculado, considerando a NOAEL em 10 x 10 para extrapolar entre espécies – seguindo o procedimento convencional do EU para determinar o consumo diário aceitável para pesticidas nos alimentos e em analogia com o procedimento US-EPA. Pode-se dizer que um consumo menor que a dose referência de 5µg/kg PC/d pode ser realizado sem riscos de neurotoxicidade nos homens. Por outro lado, o US-EPA (1993), identificou risco em uma exposição subcrônica de 0.25µg/kg PC/d em ratos (Matthys et al, 2005).

**** AA é classificada como possível carcinogênico para humanos (IARC, 1994; US EPA, 1993). Não existe decisão quanto à exposição quantitativa para risco, logo o menor consumo é considerado o melhor fator de proteção. A partir de dados em estudos experimentais que apontam que 25% dos animais expostos à AA desenvolvem câncer, é possível calcular uma extrapolação linear utilizando o Cancer slope Factor (CSF) aplicável para um homem considerando 1.6 (mg/kg PC/d)-1 (1µd/kgPC/d poderia produzir 1.6 casos de câncer a cada 1.000 homens expostos). Aplicando um modelo linear de múltiplos estágios (LMS) aos dados experimentais, o US-EPA (1993) estipularam um índice cancer slope factor (CSF) para câncer oral para homens de 4.5 (mg/kg/PC)-1 (Matthys et al, 2005).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos da exposição ambiental à acrilamida em humanos, assim como resultados oriundos da experimentação animal, aliados à recente literatura com foco na exposição alimentar em humanos, apontam para a necessidade da busca de evidências relativas aos efeitos deletérios da acrilamida.

Em nossa revisão, para além da análise do risco, buscaram-se razões para as inconsistências entre estudos. Para tal, analisaram-se as limitações/adequabilidade dos métodos de avaliação de consumo alimentar humano de AA, com vistas a consubstanciar os achados relativos a risco de exposição, considerando-se que a avaliação da exposição dietética é de extrema importância para associá-la aos desfechos.

Neste estudo os métodos de exposição identificados foram inquéritos alimentares utilizados de forma isolada, combinada, estimativas a partir de consumo populacional, utilizando bases de dados, ou ainda adutos para estimar a exposição alimentar ou estes aliados a inquéritos alimentares.

Nos 60 artigos avaliados, a avaliação de exposição alimentar apresenta-se heterogênea e apresenta limitações, o que dificulta o estabelecimento de comparativos entre os estudos, e influencia, possivelmente, a validade dos desfechos sobre a saúde humana encontrados.

A avaliação do risco da exposição alimentar à AA, mais do que amplos estudos epidemiológicos, preferencialmente coortes prospectivas, necessita do desenvolvimento/aprimoramento de métodos de qualidade para avaliação da exposição dietética e bases de dados validadas, com vistas à fidedignidade dos resultados.

ANEXO A – NORMAS DA REVISTA NUTRITION REVIEWS

Manuscript format Manuscripts should be prepared electronically using word-processing software, preferably Microsoft Word. Articles should be formatted as single-sided pages that are double-spaced and left-justified with 1-inch margins and 12-point type. Pages and lines should be numbered.

Length restrictions Given the wide variation in the amount of available literature on any given topic, absolute page limits are not enforced. Instead, authors are asked to prepare focused, concise, and objective investigations of clearly defined topics. Manuscripts are typically between 25 and 45 pages in length, including references, but this range should be viewed as a guide rather than a rule.

Cover page The following information should be included on the cover page.

Article type Choose one of the article types in which the journal specializes. Editors may change this designation if they find the article is better suited to another category.

Title The title of the article should be short (200 characters or less), specific, and accurately describe the topic of the work. Abbreviations and acronyms should not be used unless they are widely recognized and generally understood, e.g. HIV, DNA. Articles and phrases such as "the use of," "the treatment of," and "a report of a case of" should be avoided.

Author names Please list the first name, middle initial(s), and last name of each author in descending order of their contributions to the article. For Emerging Science articles, the number of authors is limited to two. Individuals who provided technical or administrative support should be recognized in the Acknowledgments section.

Author affiliations The names of all authors affiliated with a particular institution should be listed directly above the affiliation. Each affiliation should include the department, institution, city, state (spelled out, if applicable), and country.

Corresponding author The name, complete mailing address, telephone and fax numbers, and e-mail address should be provided for the author responsible for correspondence.

Abstract An abstract clearly outlining the topic and primary objective of the review, methods of data sourcing and extraction, data synthesis, and conclusions must be included with each article. The length should not exceed 170 words for Lead, Special, and Nutrition ↔ Science Policy papers or 125 words for Emerging Science and Nutrition in Clinical Care papers. Abstracts exceeding these word limits will be shortened during copyediting. References, tables, and figures should not be cited in the abstract.

Key words Between three and five key words or phrases should be provided.

Sections and headings Each manuscript should contain the sections "Introduction" (following the abstract), "Conclusion" (at the end of the text), "Acknowledgements" (after the Conclusion), and "References" (after the Acknowledgments). Between the Introduction and Conclusion, headings and subheadings are at the discretion of the author. They should be used to organize the text and guide the reader.

Abbreviations and acronyms These should only be used for terms used more than four times in the text. If that criterion is met, the term should be spelled out on first use followed by the abbreviation or acronym in parentheses. The abbreviated form should be used consistently thereafter.

References The number of references cited should be tailored to the material being reviewed. As a general rule, articles in the Lead, Special, and Nutrition ↔ Science Policy categories do not typically include more than 200 references, while articles in the Emerging Science and Nutrition in Clinical Care categories do not typically have more than 120. References should be numbered sequentially upon first appearance in text, tables, and figures. They should be typed as superscripts and placed after commas and periods but before colons and semicolons. References cited only in figure or table legends should be numbered according to the first mention of the graphic in the text. Reference to unpublished work or personal communications should be avoided but, when essential, should be identified in the text as "unpublished data" or "personal communication from ...", not in the reference list. When

citing a series of consecutive numbers, provide the first and last with a dash between them (e.g., 5-7). When referring to a group of authors in the text, the format "Smith et al.²³" should be used.

The reference list should be formatted according to AMA style. For each citation, sufficient information must be provided to allow a reader to know in what medium the material appeared and to access the information. Please list all authors if there are six or fewer; for seven or more authors, list the first three followed by "et al." Examples of AMA style are as follows:

Journal Article: Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, et al, for the Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:3073-3080.

Chapter in a Book: Dybul M, Connors M, Fauci AS. Immunology of HIV infection. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:1285-1318.

Entire Book: Gibson GR, Rastall RA. Prebiotics: Developments and Application. Hoboken, NJ: Wiley; 2006

Government Bulletin: Guidance on Labeling of Foods That Need Refrigeration by Consumers. College Park, MD: Office of Food Labeling, US Food and Drug Administration; 1997. Docket No. 96D-0513

Internet Citation: American College of Surgeons. National Trauma Data Bank Report 2006, Version 6.0. Chicago, USA. Available at:
<http://www.facs.org/trauma/ntdb/ntdbannualreport2006.pdf>. Accessed on October 22, 2007. More detailed guidance on Internet citations is provided in the recommendations of the Library of Medicine at: <http://www.nlm.nih.gov/pubs/formats/internet.pdf>

Tables and illustrations Tables and illustrations should be numbered in the sequence in which they appear in the text. They should appear in sequence after the reference list.

Tables All tables should be included in the text file after the reference list. Each table should be constructed using the table functions of the word-processing program being used. A title should appear at the top of each table. A column heading should appear in the top cell of each column. Within the table, each data set should appear in a single cell; the return key should not be used within any cell. Text should be justified to the left. Numerical data should be justified to the decimal point. Capitalization should be restricted to the first letter of the legend, the first letter in each cell, and applicable abbreviations or acronyms. Abbreviations used in the table should be spelled out in a footnote. When citing prior studies in tables please use the following format: Smith et al. (1998)21.

Illustrations All artwork should be submitted in digital format in separate files saved using the following convention: surname of first author_figure number (e.g., Smith_figure 1). Figure legends should be cited in the manuscript after the reference list. Charts and graphs downloaded from the Internet are not acceptable. Line artwork (vector graphics) should be saved in Encapsulated PostScript (EPS) format and bitmap files (halftones or photographic images) in Tagged Image Format (TIFF), with a resolution of at least 300 dpi at final size. Do not send native file formats. More detailed guidance for submitting electronic artwork can be found at <http://www.blackwellpublishing.com/bauthor/illustration.asp>. A free tool for converting files to other formats can be located at www.zamzar.com.

Color illustrations Artwork submitted in color is reproduced in color online at no cost. If color reproduction is desired in the print version of the journal, a contribution of US \$500 per figure is required.

Permissions If a table or figure is a reproduction or adaptation of a previously published work, written permission to reproduce or adapt the material must be obtained from the copyright holder prior to submission, and the source of the material must be cited either in a footnote to the table or in the figure legend. The permissions grant must be included with the original submission.

Language editing If English is not the authors' native language, it is recommended that the article be edited prior to submission by a qualified English-language editor with knowledge of

the subject matter. This is at the discretion and expense of the author, but it can help ensure that the article's message is correctly understood by the journal's editors and reviewers. Manuscripts that require extensive editing or rewriting at the time of submission may be returned to authors without review.