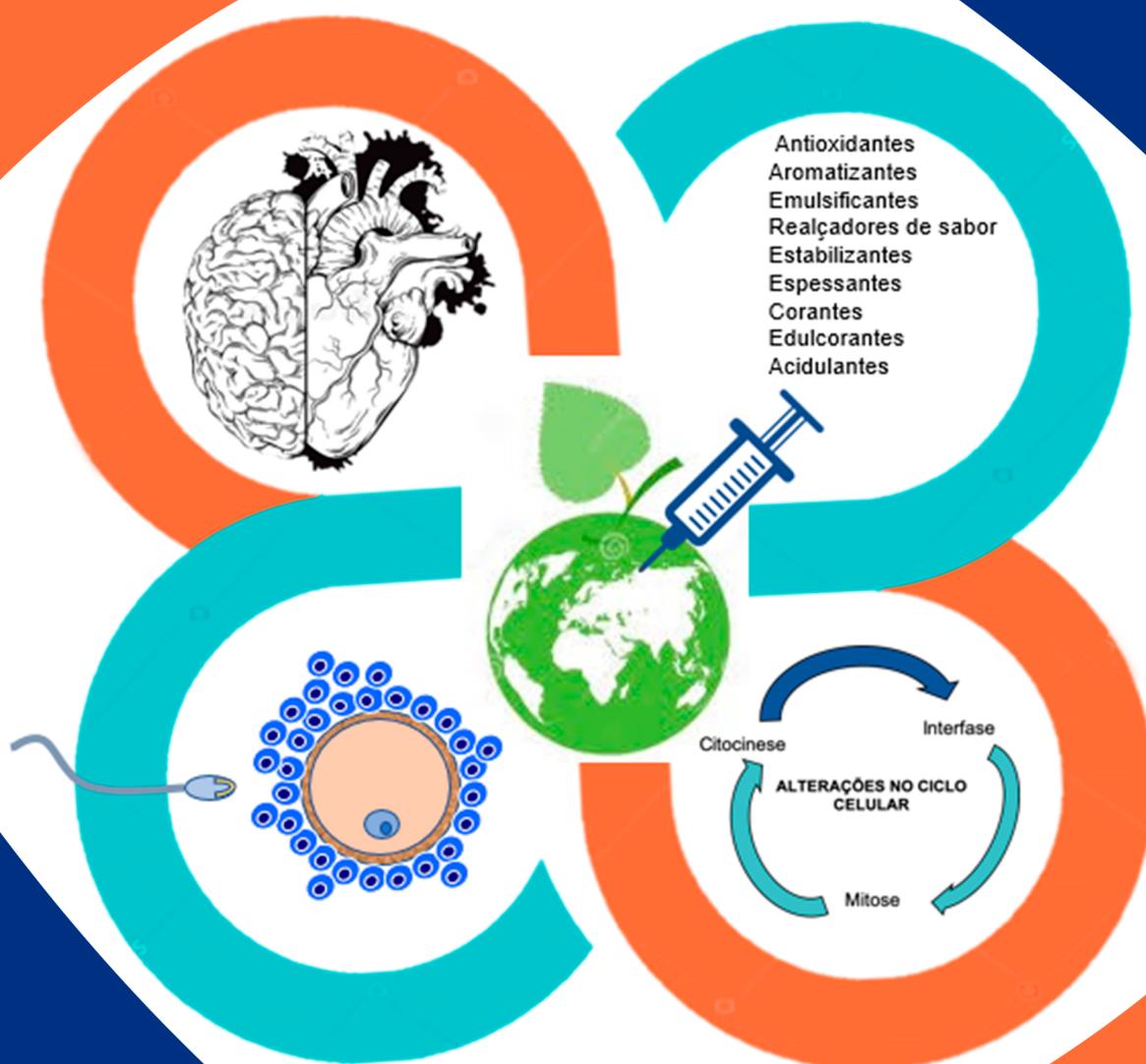


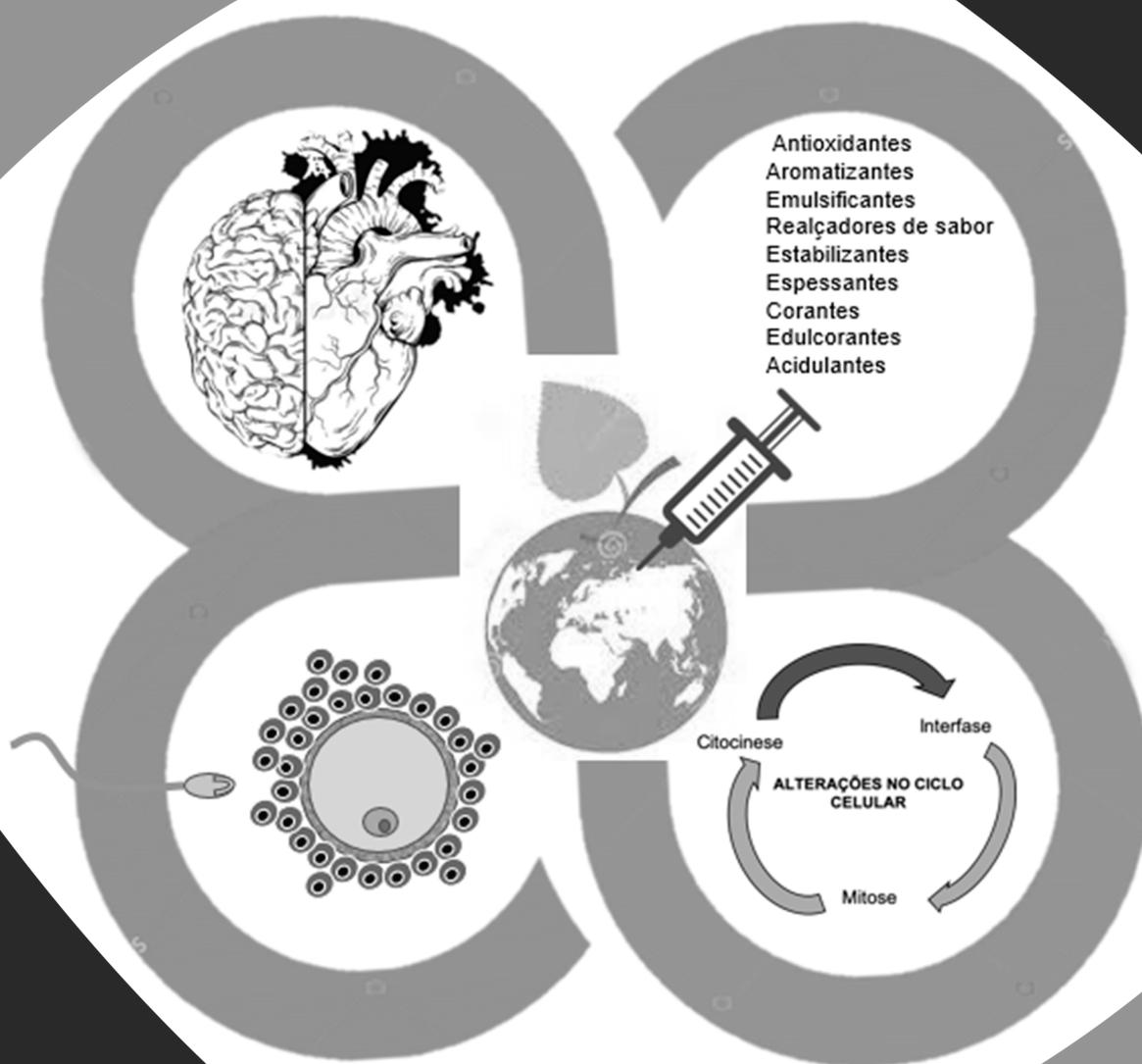
# Aspectos Translacionais da Toxicodinâmica de Aditivos Alimentares

Paulo Michel Pinheiro Ferreira  
Joilane Alves Pereira Freire  
(Organizadores)



# Aspectos Translacionais da Toxicodinâmica de Aditivos Alimentares

Paulo Michel Pinheiro Ferreira  
Joilane Alves Pereira Freire  
(Organizadores)



2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação:** Natália Sandrini de Azevedo

**Edição de Arte:** Lorena Prestes

**Revisão:** Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Prof<sup>a</sup> Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Prof<sup>a</sup> Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Prof<sup>a</sup> Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás  
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Prof<sup>a</sup> Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro  
Prof. Me. Heriberto Silva Nunes Bezerra – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof<sup>a</sup> Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Prof<sup>a</sup> Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará  
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
Prof<sup>a</sup> Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
Prof<sup>a</sup> Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe  
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior  
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
A838	<p>Aspectos translacionais da toxicodinâmica de aditivos alimentares [recurso eletrônico] / Organizadores Paulo Michel Pinheiro Ferreira, Joilane Alves Pereira Freire. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-86002-97-3 DOI 10.22533/at.ed.973200904</p> <p>1. Alimentos – Adulteração e inspeção – Brasil. 2. Indústria alimentar. 3. Rotulagem. I. Ferreira, Paulo Michel Pinheiro. II. Freire, Joilane Alves Pereira.</p> <p style="text-align: right;">CDD 614.31</p>
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## PREFÁCIO

Os aditivos alimentares são substâncias adicionadas aos alimentos intencionalmente sem o objetivo de nutrir, mas de modificar as características do alimento, aumentar sua vida útil e alterar direta ou indiretamente suas características ao desempenhar funções tecnológicas, como a finalidade de colorir (corantes), adoçar (edulcorantes), preservar (conservantes) e/ou conferir sabor e odor (aromatizantes).

Diante da multiplicidade de aditivos hoje presentes no mercado, da pluralidade de formas de apresentação e da quantidade em que são misturados a somente um tipo de alimento, começaram a surgir suspeitas, depois acompanhadas de evidências científicas, que os aditivos possam causar toxicidade aguda ou crônica em mamíferos, incluindo nos seres humanos. As evidências científicas relatam: i) a nível sistêmico: alergias, hipersensibilidade, diarreia, redução do peso fetal, enjoos e alterações no comportamento; ii) a nível tecidual: nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipoproteinemia, aumento sérico de transaminases, mielossupressão, diabetes tipo II e bronquiolite obliterante; iii) a nível celular e molecular: embriotoxicidade, indução de morte celular por apoptose, quebra de cromátides, ativação de caspases, e aumento de micronúcleos, da peroxidação lipídica e da fragmentação de DNA, o que sugere riscos de indução de instabilidade genética e de carcinogenicidade. Porém, alguns desses efeitos de exposição podem ser observados somente a longo prazo, o que dificulta sobremaneira o entendimento dos mecanismos farmacotoxicológicos, a relação de causalidade e os impactos ambientais.

Portanto, nasceu, recentemente, uma maior preocupação, inclusive entre leigos, sobre a falta de determinações legislativas e da padronização de limites para a fiscalização e controle da adição de aditivos aos alimentos, já que em muitos países foram registradas violações ao se acrescentar tais substâncias acima do limite estabelecido. Evidentemente, tudo isso exige o aperfeiçoamento constante das ações sanitárias de controle alimentar e a atualização de regulamentos técnicos governamentais sobre uso e limites diários, o que denota a grande importância da aplicação da lei para assegurar ao consumidor uma segurança alimentar efetiva, sempre visando melhor qualidade de vida e proteção da saúde da coletividade.

Esse livro então relata, do ponto de vista científico, as descobertas sobre os impactos celulares e orgânicos dos aditivos diante da substituição de alimentos *in natura* por produtos processados, e levanta questionamentos a serem discutidos e desafios a serem enfrentados perante o empobrecimento da dieta associado ao crescimento de doenças crônicas não transmissíveis.

Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira  
Dra. Joilane Alves Pereira-Freire

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
ADITIVOS ALIMENTARES: ASPECTOS GERAIS E REGULAMENTAÇÃO	
Nárcia Mariana Fonseca Nunes Joilane Alves Pereira-Freire Stella Regina Arcanjo Medeiros Sabrina Almondes Teixeira Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009041</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>16</b>
APLICAÇÕES TECNOLÓGICAS DE BIOADITIVOS ALIMENTARES E EFEITOS SOBRE FATORES DE TRANSCRIÇÃO GÊNICA	
Joilane Alves Pereira-Freire Ana Cibele Pereira Sousa Rafaella Cristhine Pordeus Luna Fernanda Maria de Carvalho Ribeiro George Laylson da Silva Oliveira Stella Regina Arcanjo Medeiros	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009042</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>32</b>
PERFIL FARMACOTOXICOLÓGICO E DANOS EM SISTEMAS ORGÂNICOS	
Nárcia Mariana Fonseca Nunes Joilane Alves Pereira-Freire Jurandy do Nascimento Silva Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009043</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>61</b>
MECANISMOS DE INSTABILIDADE GENÔMICA	
Ana Amélia de Carvalho Melo Cavalcante Antônia Maria das Graças Lopes Citó Maria das Graças Freire de Medeiros Márcia Fernanda Correia Jardim Paz Maria dos Remédios Mendes Brito Kátia da Conceição Machado Ranyelison Silva Machado Maria Luisa Lima Barreto do Nascimento Ag-Anne Pereira Melo de Menezes Antonielly Campinho dos Reis João Marcelo de Castro e Sousa	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009044</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>82</b>
AÇÕES NEURO-HORMONAIS E COMPORTAMENTAIS DOS ADITIVOS ALIMENTARES	
Antonia Amanda Cardoso de Almeida Vivianne Rodrigues Amorim Rayran Walter Ramos de Sousa Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009045</b>	

<b>CAPÍTULO 6 .....</b>	<b>106</b>
A INFLUÊNCIA DE ADITIVOS ALIMENTARES NA QUALIDADE DO SONO: ASPECTOS CLÍNICOS E MECANISMOS DE AÇÃO	
Renato Mendes dos Santos	
Thially Braga Gonçalves	
Clinton Henry Colaço Conegundes	
Edvaldo Lucas da Costa Silva	
William Caracas Moreira	
John Fontenele Araújo	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009046</b>	
<b>CAPÍTULO 7 .....</b>	<b>121</b>
EFEITOS DE ADITIVOS ALIMENTARES NA MICROBIOTA INTESTINAL	
Thially Braga Gonçalves	
Renato Mendes dos Santos	
Emanuel Victor Cordeiro da Costa Silva	
Ana Patrícia de Alencar Rêgo	
Renata Kelly dos Santos e Silva	
Rute Emanuela da Rocha	
Maria Clara Feijó de Figueiredo	
João Matheus Ferreira do Nascimento	
Francilany Antonia Rodrigues Martins Neiva	
Joilane Alves Pereira-Freire	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009047</b>	
<b>CAPÍTULO 8 .....</b>	<b>142</b>
AÇÕES TOXICOLÓGICAS DOS ADITIVOS ALIMENTARES NO SISTEMA CARDIOVASCULAR	
Railson Pereira Souza	
Rayran Walter Ramos de Sousa	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
Aldeídia Pereira de Oliveira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.9732009048</b>	
<b>SOBRE OS ORGANIZADORES.....</b>	<b>159</b>

## AÇÕES TOXICOLÓGICAS DOS ADITIVOS ALIMENTARES NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Data de aceite: 14/02/2020

### **Railson Pereira Souza**

Departamento de Biofísica e Fisiologia,  
Laboratório de Farmacologia Cardiovascular,  
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia,  
Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI.

### **Rayran Walter Ramos de Sousa**

Departamento de Biofísica e Fisiologia,  
Laboratório de Cancerologia Experimental,  
Universidade Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Farmacêuticas, Federal do Piauí,  
Teresina – PI.

### **Paulo Michel Pinheiro Ferreira**

Departamento de Biofísica e Fisiologia,  
Laboratório de Cancerologia Experimental,  
Universidade Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Farmacêuticas, Federal do Piauí,  
Teresina – PI.

### **Aldeídia Pereira de Oliveira**

Departamento de Biofísica e Fisiologia,  
Laboratório de Farmacologia Cardiovascular,  
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia,  
Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI.  
aldeidia@gmail.com

**RESUMO:** Dentre os efeitos nocivos dos aditivos alimentares ao organismo, destacam-se as repercussões no sistema cardiovascular. Diante disso, o presente estudo consistiu em descrever as alterações toxicológicas dos aditivos

alimentares no sistema cardiovascular. Para isso, examinaram-se documentos publicados, aplicando-se como descritores as palavras “*Food additive*”, “*Toxicity*”, “*Cardiovascular system*”, introduzidas nas bases de dados *MEDLINE/Pubmed*, *ScienceDirect*, *Scopus* e Periódicos CAPES. Constatou-se que “Periódicos CAPES” (8.329) e “MEDLINE/Pubmed” (5.273) foram as bases com a maior quantidade de resultados. Os conservantes podem causar efeitos tóxicos no sistema cardiovascular por meio da promoção do aumento da espessura da camada íntima-média das paredes arteriais, hipertrofia ventricular, disfunção endotelial, entre outros. Em relação aos flavorizantes, corantes e edulcorantes, a literatura relata que a cardiotoxicidade é promovida, principalmente, pelo estresse oxidativo. Já os plastificantes, presentes em embalagens, e indiretamente atuam como aditivos, podem induzir hipertensão em virtude do aumento da vasoconstrição e redução da vasodilatação. Com base nos estudos observados, infere-se que os aditivos alimentares exercem direta ou indiretamente efeitos deletérios no sistema cardiovascular. Quanto aos mecanismos de ação, o estresse oxidativo parece ser o precursor dos problemas ainda que outras vias tenham papel relevante.

**PALAVRAS-CHAVE:** Radicais livres. Disfunção endotelial. Cardiotoxicidade.

## TOXICOLOGICAL ACTIONS OF FOOD ADDITIVES ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

**ABSTRACT:** Food additives are substances used in foods that aim to impart or improve the taste, regulate acidity, among others. Among the harmful effects of food additives on the body, the repercussions on the cardiovascular system stand out. Therefore, this study describes the main toxicological changes induced food additives on cardiovascular system. For this, published documents were examined, using as descriptors “Food additive”, “Toxicity”, “Cardiovascular system”, both applied in MEDLINE/PUBMED, ScienceDirect, Scopus and Periodicos CAPES. “Periodicos CAPES” (8,329) and “MEDLINE/Pubmed” (5,273) were the bases with higher number of results. Preservatives can cause toxic effects on the cardiovascular system by promoting increased thickness of the intima-media layer of the arterial walls, ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, among others. Regarding flavoring, dyes and sweeteners, the literature reports that cardiotoxicity is mainly promoted by oxidative stress. Plasticizers present in packaging and indirectly used as additives may lead to hypertension due to induction of vasoconstriction and vasodilation reduction. Based on the literature, it is supposed that food additives have directly or indirectly deleterious effects on the cardiovascular system. Regarding the mechanisms of action, oxidative stress is the most probable reason as the precursor of problems, although other pathways have a relevant role.

**KEYWORDS:** Cardiotoxicity. Free radicals. Endothelial dysfunction.

### 1 | INTRODUÇÃO

Os aditivos alimentares são substâncias utilizadas em alimentos com a finalidade de conferir ou melhorar o sabor, regular a acidez, emulsificar óleos, controlar a proliferação microbiana, aumentando a vida-de-prateleira dos produtos, prevenir a agregação e adesão a superfícies, garantir, otimizar ou retificar a aparência, cor e o aspecto posteriormente ao processamento e/ou período de armazenamento, entre outras formas de utilização (ITKONEN et al., 2013; RAJAN et al., 2013; TOMASKA; BROOKE-TAYLOR, 2014; KHODARAHMI et al., 2015; ROVINA et al., 2016; QIU; WANG, 2017).

Com o advento da globalização e da tecnologia houve concomitantemente mudança nos hábitos alimentares da população que tem trocado gradativamente os alimentos *in natura* por um modelo alimentar ocidentalizado caracterizado principalmente por produtos industrializados enriquecidos nos mais diversos tipos de aditivos alimentares. Cada dia mais, esses compostos são introduzidos na alimentação das pessoas de forma desenfreada, trazendo graves problemas de saúde a curto e a longo prazo (FERREIRA, 2015).

Dentre os efeitos nocivos ao organismo, destacam-se as repercussões no sistema cardiovascular, as quais podem ser observadas em diferentes grupos, tais como conservantes (LEVAC et al., 2017; DISTHABANCHONG, 2018), flavorizantes (AJIBADE et al., 2013; SUTHAMNATPONG; PONPORNPIKIT, 2017), corantes e edulcorantes (AL-EISA et al., 2018), além dos plastificantes (DENG et al., 2019), que indiretamente “contaminam” os alimentos e podem comprometer a função cardiovascular. Nesse contexto, o presente estudo consiste em descrever, por meio de uma revisão bibliográfica, as principais alterações toxicológicas dos aditivos alimentares no sistema cardiovascular.

## 2 | METODOLOGIA

Com o objetivo de organizar a pesquisa e conceber o estudo de revisão, foram examinados artigos, dissertações e teses que versavam sobre o tema, estavam disponíveis em sua plenitude, nos idiomas português, espanhol e inglês. Para isso, foram utilizados como descritores as palavras “*Food additive*”, “*Toxicity*”, “*Cardiovascular system*”, introduzidas nas bases de dados MEDLINE/Pubmed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), *ScienceDirect*, *Scopus* e Periódicos CAPES. Além disso, foram excluídos do estudo documentos repetidos nas bases de dados e considerou-se o intervalo temporal de 2003 a 2019.

## 3 | RESULTADOS

O levantamento bibliográfico teve como resultado um total de 16.672 estudos por meio da aplicação dos descritores indicados, conforme visualizado na **Tabela 1**. Constatou-se que “Periódicos CAPES” (8.329) e “MEDLINE/Pubmed” (5.273) foram as bases com a maior quantidade de resultados. Nesse âmbito, após o emprego dos critérios de inclusão e exclusão, foram utilizados 56 documentos para a elaboração do estudo de revisão.

Descritores	Bases de dados				Total
	<i>Science Direct</i>	<i>Scopus</i>	<i>MEDLINE/ Pubmed</i>	CAPES	
<b><i>Food additive, Toxicity, Cardiovascular system</i></b>	3.011	59	5.273	8.329	16.672

Tabela 1 - Número de documentos disponíveis nas bases de dados.

### 3.1 Efeitos dos conservantes

Dentre os conservantes que podem causar efeitos no sistema cardiovascular, faz-se menção ao uso do fosfato inorgânico ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) e do metabissulfito de sódio (MBS) como aditivos alimentares. No que concerne ao fosfato inorgânico, autores apontam que esse conservante é utilizado amplamente como aditivo em carnes processadas (carne para hambúrgueres, salsichas, linguiças, salames), bebidas à base de cola, molhos industrializados, chocolates e biscoitos. Estudos recentes evidenciam que a presença de aditivos fosfatados nos alimentos gera uma grande repercussão na saúde da população, uma vez que a elevação na concentração sérica de fosfato é considerada um preditor independente de problemas cardiovasculares e mortalidade nos indivíduos (RITZ et al., 2012; ITKONEN et al., 2013).

Existe uma associação entre o fosfato dietético (FD), especialmente aquele na forma de aditivo alimentar (FAD), e aumento da espessura da camada íntima-média das paredes das artérias carótidas (EIMC), a qual é um fator de risco para doença arterial coronariana (DAC) e outros eventos cardiovasculares (ITKONEN et al., 2013; RAMÍREZ-MORROS et al., 2017).

O fosfato oriundo da alimentação quando alcança concentrações séricas elevadas exibe uma forte relação com a hipertrofia ventricular tanto de pacientes normais quanto de renais crônicos (CHUE et al., 2012; YAMAMOTO et al., 2013). Tal relação foi verificada previamente no estudo de Shuto et al. (2009) e corroborada por Levac et al. (2017), os quais constataram associação significativa entre a ingestão elevada de fosfato com a hipertrofia ventricular esquerda. A **Figura 1** elenca os principais efeitos cardiovasculares causados pelos fosfatos.

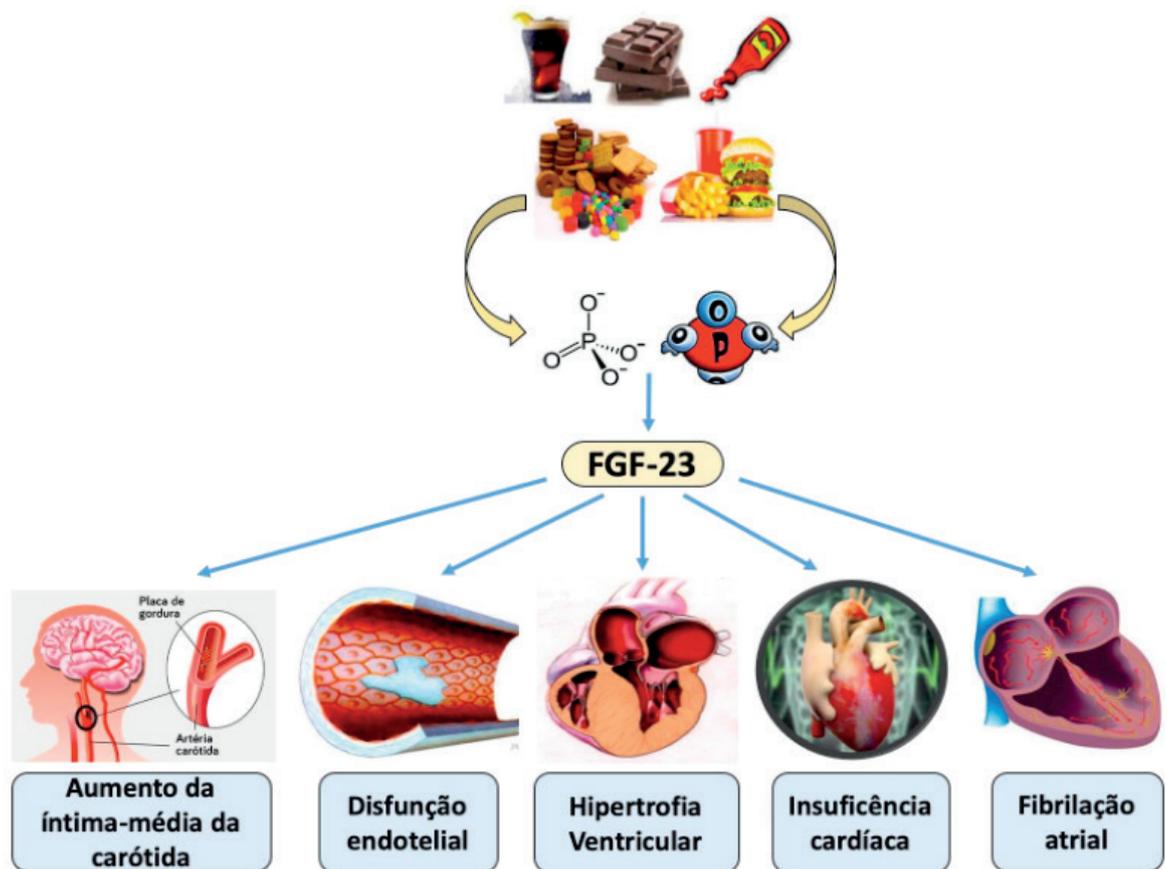


Figura 1-Efeitos cardiovasculares dos fosfatos como aditivos alimentares.FGF-23: fator de crescimento fibroblástico23.

Uma das explicações inerentes à ocorrência de hipertrofia cardíaca incide no fato do fosfato ser responsável por elevar a concentração do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), que em excesso na circulação sanguínea tem um impacto direto nos cardiomiócitos, promovendo esse aumento da massa ventricular esquerda. Além disso, o fosfato em excesso pode causar disfunção endotelial, aterosclerose subclínica, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial e mortalidade (FERRARI et al., 2005; NISHIDA et al., 2006; BURNETT et al., 2006; DISTHABANCHONG, 2018).

Outro conservante em questão é o MBS, bastante usado industrialmente em alimentos, em virtude da sua capacidade de inibir o escurecimento enzimático e não enzimático, além de controlar a proliferação microbiana (FAVERO et al., 2011).

O órgão governamental americano *Food and Drug Administration* (FDA) proibiu a utilização de sulfitos em frutas e legumes frescos como conservante alimentar. Porém, esses aditivos ainda são bastante encontrados em alimentos cozidos e processados, além de ocorrerem naturalmente em cervejas e vinhos (PEREIRA, 2010; STOHS; MILLER, 2014). Dessa forma, o consumidor deve estar a par da presença desse conservante nos produtos industrializados que consome (NASCIMENTO, 2017), uma vez que tais substâncias podem acarretar em prejuízos no sistema cardiovascular, ainda que esses efeitos sejam controversos (**Figura 2**).

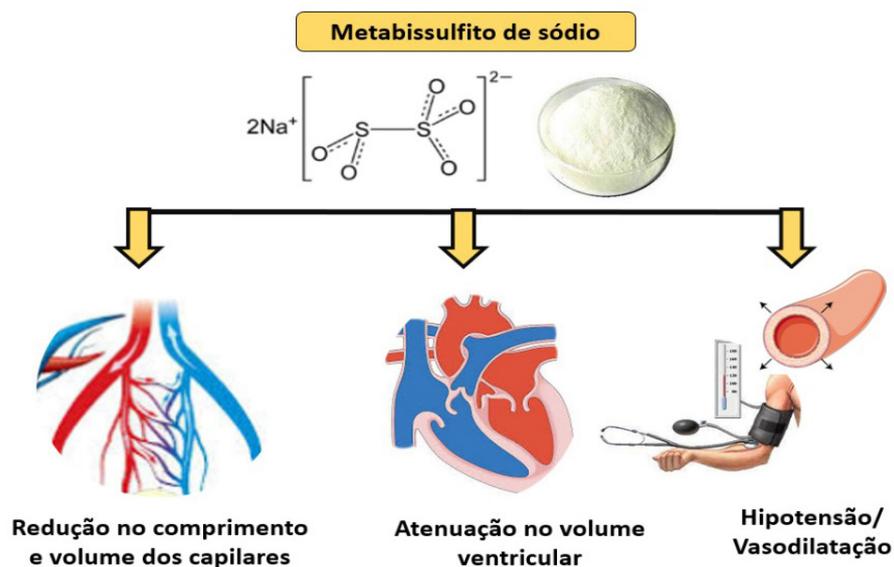


Figura 2 - Ações do metabissulfito de sódio (MBS) no sistema cardiovascular.

A exposição ao MBS interferiu negativamente na estrutura do coração, provocando uma atenuação em 20% no volume tecidual ventricular dos animais tratados com esse composto (NOORAFSHAN et al., 2014). Ademais, observou-se que os efeitos se estendem ao volume e comprimento dos capilares (redução de 43%). Todavia, Nair e Elmore (2003) e Dänicke e colaboradores (2008) não observaram modificações histopatológicas na estrutura cardíaca após tratamento com MBS. Com esses dados divergentes, é importante ressaltar que estudos qualitativos que envolvem a avaliação de lâminas microscópicas são métodos bastante subjetivos, podendo não captar todas as alterações que por ventura possam existir em um tecido, diferentemente do estudo de Noorafshan e colaboradores (2014), no qual foi utilizado um método quantitativo.

Além de alterações na estrutura do miocárdio e capilares, a ingestão de MBS também foi correlacionada à hipotensão, onde Yang, Zhang e Meng (2012) investigaram os efeitos vasodilatadores do MBS e a participação dos canais de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e ( $\text{K}^+$ ) bem como a via de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) em anéis isolados de artéria aorta de ratos. Os resultados apontaram que o MBS pode causar vasodilatação, de forma dependente do endotélio por meio da via cGMP (em baixas concentrações) e independente do endotélio, mediado pelo canal de  $\text{K}^+$  (ATP) e pelo canal de  $\text{Ca}^{2+}$  do tipo L.

### 3.2 Ações dos flavorizantes

O glutamato monossódico (GMS) é categorizado como um flavorizante, sendo bastante útil como aditivo para realçar o sabor dos alimentos. Porém, ainda é bastante questionável a concentração segura desse aditivo, sendo importante a

investigação de sua toxicidade com o uso indiscriminado do GMS, especialmente no sistema cardiovascular (SAUGANTH et al., 2012; AJIBADE et al., 2013; KINGSLEY et al., 2013; SUTHAMNATPONG; PONPORNPIKIT, 2017).

Evidenciou-se que a exposição contínua ao GMS teve relação direta com o aumento do peso bruto do coração de animais (hipertrofia cardíaca). Além disso, o GMS também pode causar cardiopatias (AJIBADE et al., 2013), hipertensão arterial (KONRAD et al., 2012; KINGSLEY et al., 2013; MAJEWSKI et al., 2018), edema no miocárdio, separação de fibras e congestão vascular no músculo cardíaco (SAUGANTH et al., 2012). Sauganth e colaboradores (2012) revelam ainda que as alterações encontradas no músculo cardíaco são reflexos do estresse oxidativo induzido pela ingestão oral crônica de alimentos com altas concentrações do GMS. A **Figura 3** expõe didaticamente como ocorrem essas alterações na função cardiovascular.

A **Figura 3** revela que o estresse oxidativo, proveniente da administração crônica de GMS como aditivo alimentar, promoveu o aumento significativo de malondialdeído e dienos conjugados e a redução das enzimas antioxidantes (superóxido dismutase - SOD, catalase - CAT, glutathione redutase - GR, glutathione peroxidase - GPx e glutathione S-transferase - GST) no tecido cardíaco (SAUGANTH et al., 2012).

Em contrapartida ao que foi supracitado, López-Miranda e colaboradores (2015) avaliaram os efeitos do uso crônico do GMS na função cardiovascular de animais e não visualizaram modificações significativas nesse critério, havendo apenas uma ligeira redução no relaxamento dependente do endotélio na aorta. Outro estudo envolvendo a avaliação da toxicidade de compostos químicos foi feito por Suthamnatpong; Ponpornpikit (2017) utilizando embriões de peixe-zebra. Consoante os autores, foram observados efeitos cardiotoxicos induzidos por GMS nos embriões nas concentrações de 15, 150 e 1.500 ppm, sugerindo a necessidade de reavaliar o nível de segurança desse flavorizante.

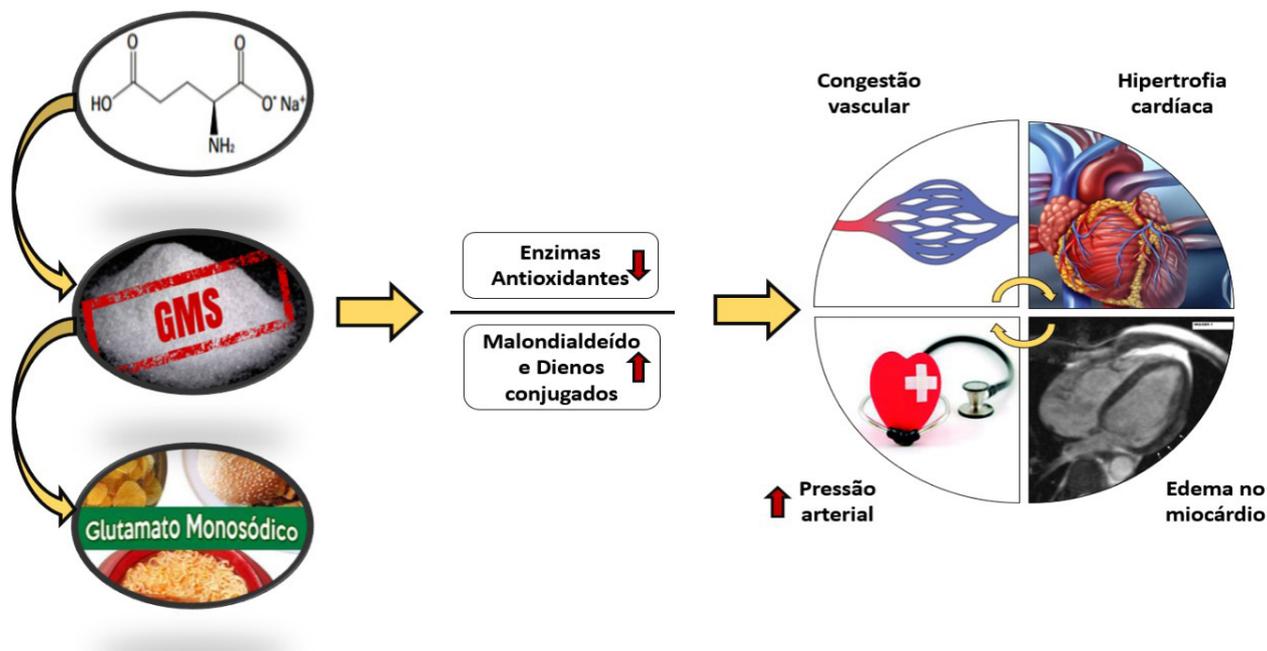


Figura 3 - Cardiotoxicidade envolvendo a ingestão de GMS e a indução do estresse oxidativo.

Na tentativa de inibir os efeitos cardiotoxícos do GSM, os investigadores propuseram a administração concomitante do GSM com o  $\alpha$ -tocoferol (SAUGANTH et al., 2012) e com o extrato de gengibre (AJIBADE et al., 2013). Verificou-se que o  $\alpha$ -tocoferol, em virtude da sua atividade antioxidante, reduziu significativamente as alterações bioquímicas induzidas pelo GSM no sangue e no tecido cardíaco, sugerindo um efeito cardioprotetor frente à toxicidade induzida pelo composto (SAUGANTH et al., 2012). Já o extrato aquoso do gengibre melhorou as alterações histológicas induzidas pelo GSM nas fibras musculares cardíacas, exibindo também uma cardioproteção (AJIBADE et al., 2013).

### 3.3 Ações dos corantes e edulcorantes

Até o momento não se tem conhecimento acerca do uso de corantes alimentícios causando alterações no sistema cardiovascular. Entretanto, existe uma polêmica muito grande quanto à adulteração de alimentos envolvendo o uso do corante amarelo metanil, utilizado convencionalmente em cosméticos e domissanitários: detergentes, shampoos, sabonete líquido, cremes, entre outros. A adulteração de alimentos com esse corante tem repercutido em problemas à saúde da população, sobretudo devido aos efeitos cardiotoxícos dessa substância, cuja utilização vem sendo feita para adulterar o açafrão em pó e alimentos industrializados (*milkshakes*, queijos, doces, entre outros produtos) (GUPTA et al., 2003).

A ingestão do amarelo metanil pode causar modificações no padrão metabólico, promovendo a produção de radicais livres que levam ao estresse oxidativo (AL-MALKI; SAYED, 2013). O amarelo metanil foi responsável por promover uma redução significativa da ação da enzima antioxidante catalase no tecido cardíaco

e uma consequente elevação da peroxidação lipídica (LPO) (DOME et al., 2017) (**Figura 4**). Dessa forma, os autores sugeriram que tal adjuvante tem potencial de causar lesão cardíaca, sendo classificado como um forte indutor de infarto do miocárdio mediado pelo estresse oxidativo. Outros autores ratificam o estudo de Dome et al. (2017) ao revelarem que a exposição ao amarelo metanil de coração isolado de animais causa uma indução de radicais livres no órgão, ressaltando também uma atenuação significativa na atividade da catalase, com excesso de  $H_2O_2$  e superóxidos (HAZRA et al., 2016). Ademais, Priscilla e Prince (2009) apontam também a peroxidação lipídica como mecanismo de formação de radicais livres, causando alterações oxidativas dos ácidos graxos poli-insaturados da membrana miocárdica, sendo essa uma das formas de progressão do infarto do miocárdio.

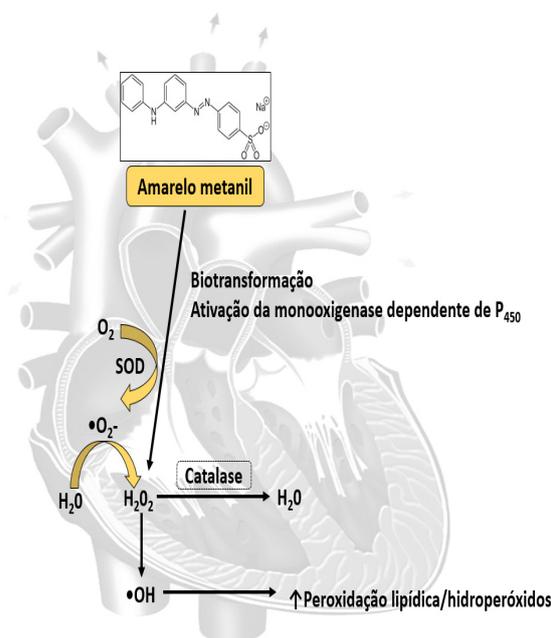


Figura 4 - Cardiotoxicidade do amarelo metanil pela geração de radicais livres.

Atendo-se ao grupo dos edulcorantes, observa-se que as ações no sistema cardiovascular se restringem a um tipo específico de adoçante: o aspartame. O aspartame também pode causar elevação do estresse oxidativo, visto que diminui a atividade de enzimas antioxidantes (SOD, CAT e GPx) e eleva os níveis das enzimas pro-oxidativas (xantina oxidase - XO) e da LPO, provocando mudanças estruturais no tecido cardíaco e comprometimento na função cardiovascular (AL-EISA et al., 2018) (**Figura 5**). Mourad e Noor (2011) também ressaltam a participação do aspartame como um indutor do estresse oxidativo e o envolvimento do incremento na formação de malondialdeídos, bem como da redução da glutathiona redutase (GR).

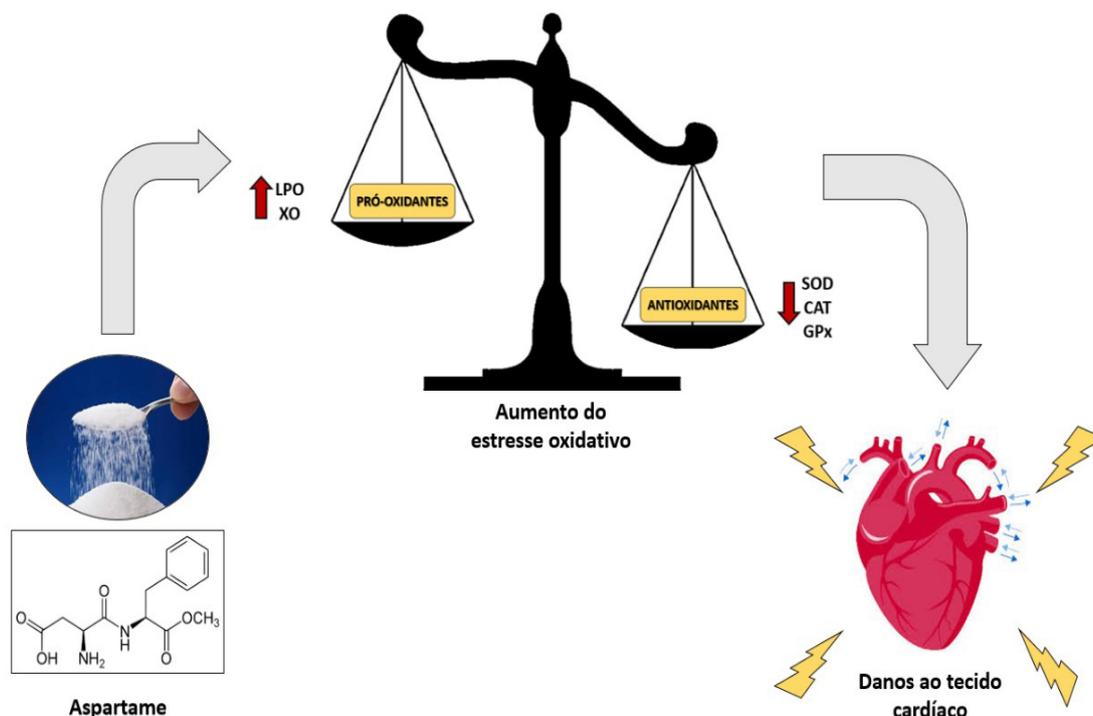


Figura 5 - Cardiotoxicidade do aspartame por indução do estresse oxidativo.

Como forma de propor um esquema de cardioproteção para a toxicidade do aspartame, os mesmos autores Al-Eisa e colaboradores (2018) investigaram a função da L-carnitina (LC). Os resultados foram satisfatórios, uma vez que a LC foi capaz de reverter os efeitos cardiotoxícos induzidos pelo aspartame, restabelecendo as atividades de SOD, CAT e GPx e atenuando a LPO e a atividade da XO (AL-EISA et al., 2018).

### 3.4 Ações dos plastificantes

Segundo a Resolução RDC nº17, de 17 de março de 2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) os plastificantes são aditivos usados na fabricação de embalagens plásticas que entrarão em contato direto com os alimentos. Dessa forma, podem ser considerados contaminantes alimentares, visto que podem migrar da embalagem para o produto alimentício, sendo importante a regulamentação de suas concentrações nas embalagens e os limites de migração permitidos (BRASIL, 2008).

Os plastificantes rotineiramente utilizados nos filmes comerciais de PVC são o ftalato de di-(2-etil-hexila) (DEHP) e o adipato de di-(2-etil-hexila) (DEHA). Estes aditivos indiretos têm uma capacidade muito elevada de migrar da matriz polimérica para os alimentos, podendo trazer consequências toxicológicas ao consumidor (MELO, 2007; ALVES, 2009). Dentre os compostos que podem causar toxicidade no sistema cardiovascular destaca-se o DEHP, um ftalato de alto peso molecular, cuja exposição pode acontecer por ingestão, inalação ou contato dérmico (LYCHE

et al., 2009; SCHETTLER, 2010; MARIANA et al., 2016).

Os níveis elevados de metabólitos do DEHP na urina de crianças têm sido atrelados a uma elevação do risco de hipertensão arterial (TRASANDE et al., 2013; TRASANDE; ATINA, 2015). Estudos conduzidos com modelos animais demonstraram que o DEHP altera padrões e pode promover disfunções nas células musculares cardíacas (POSNACK et al., 2011; POSNACK et al., 2015) e nas taxas de resposta cardiovascular (JAIMES et al., 2017). Além disso, outras pesquisas revelaram que a exposição materna ao DHEP torna os descendentes mais propensos a desenvolver hipertensão. Por outro lado, sugere-se que somente uma dose muito alta de DEHP (300 mg/kg/dia) pode reduzir a PA (MARTINEZARGUELLES et al., (2013). Assim, de modo geral, existem discordâncias quanto aos estudos desenvolvidos em populações e os pesquisadores atribuem estas diferenças, sobretudo, aos diversos grupos populacionais e suas peculiaridades, maneiras distintas de avaliação e de exposição (VALVI et al., 2015; ZHANG et al., 2018).

Quanto ao mecanismo de ação cardiotoxica do DEHP, ocorre sobretudo pela ativação do complexo angiotensina II e o receptor AT1 de angiotensina II, além da inibição da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (LEEBLUNDBERG et al., 2005; LEE et al., 2016). Deng e colaboradores (2019) também verificaram que o DEHP pode levar a um aumento significativo da pressão arterial sistólica (PAS) e da frequência cardíaca, além de um espessamento da parede ventricular. Os autores concordam que o DEHP induz uma elevação na expressão da enzima conversora de angiotensina (ECA), porém a inibição da via da bradicinina-NO ocorreria também pela redução dos níveis de bradicinina e não apenas pela inativação da e-NOS. A **Figura 6** resume os mecanismos de ação do DEHP no sistema cardiovascular.

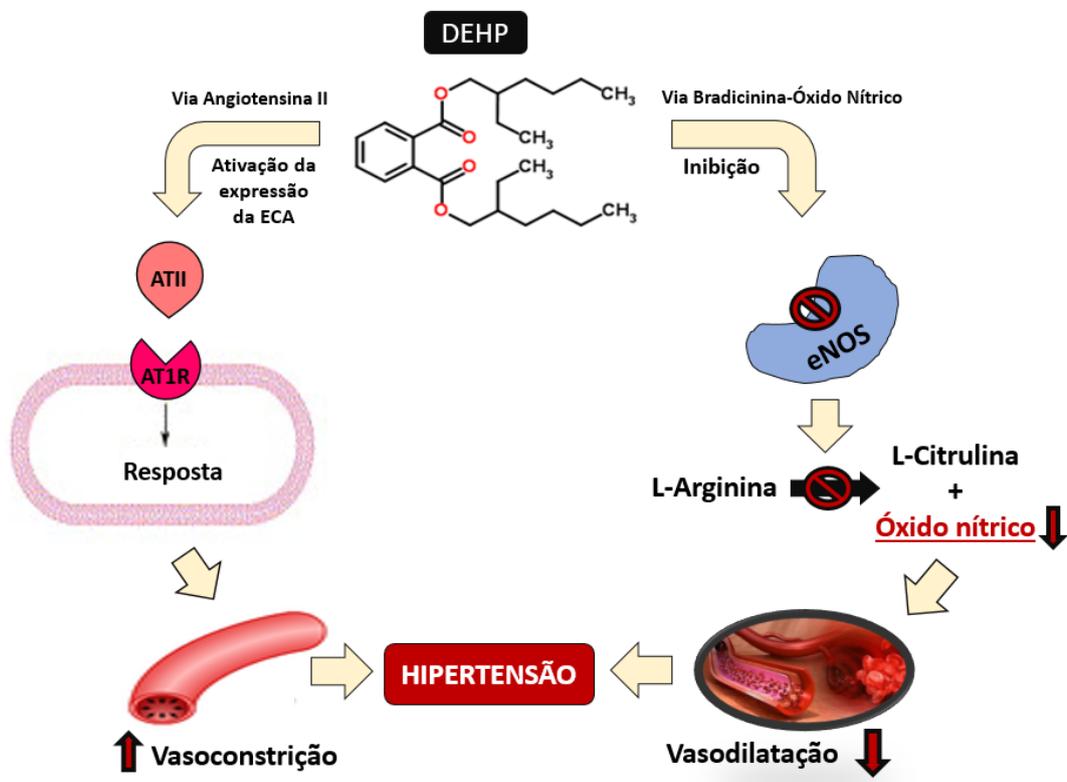


Figura 6 - Mecanismos de ação do DEHP no sistema cardiovascular.

A exposição ao DEHP promove indução de efeitos cardiotoxicos em animais. Alterações histopatológicas, abrangendo inchaço dos cardiomiócitos e dilatação das fibras musculares foram verificadas em virtude do envolvimento dos fatores de transcrição relacionados à produção de proteínas do choque térmico e causam uma remodelação metabólica dos cardiomiócitos, em que as células cardíacas elevam sua dependência por ácidos graxos para a produção de energia, o que pode sensibilizar o coração para lesão isquêmica e disfunção ventricular (POSNACK et al., 2012; WANG et al., 2019).

#### 4 | CONCLUSÃO

Os aditivos alimentares exercem direta ou indiretamente efeitos deletérios no sistema cardiovascular, especialmente quando usados em longo prazo. As alterações vão desde hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, fibrilação, hipo e hipertensão e disfunção endotelial. Quanto aos mecanismos de ação, o estresse oxidativo foi citado pela grande maioria dos autores, como o precursor dos problemas relacionados a esse sistema, ainda que outras vias coadjuvantes também tivessem seu papel importante na ocorrência dos eventos.

## REFERÊNCIAS

- AJIBADE A. J.; FAKUNLE, P. B.; MENE, A. A.; KEHINDE, B. D.; AJANI, R. A. **Some cardioprotective effects of aqueous extract of *Ginger* against monosodium glutamate induced toxicity in the heart of adult Wistar rats**. International Journal of Recent Scientific Research, v.4, n.6, p.972-978, 2013.
- AL-EISA, R. A.; HAMZA, R. Z.; MEHANA, A. E.; EL-SHENAWY, N. S. **The Influence of L-carnitine on Aspartame Toxicity in Kidney of Male Rats**. International Journal of Pharmacology, v.14, n.8, p.1118-1127, 2018.
- AL-MALKI, A. L.; SAYED, A. A. R. **Bees' honey attenuation of metanilyellow-induced hepatotoxicity in rats**. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Journal, v 2013, n.1, 2013.
- ALVES, S. T. **A contaminação de alimentos gordurosos através da migração de plastificantes do tipo DEHA e DEHP do filme PVC**. 2005. 43f. Monografia (Especialização em Qualidade em Alimentos). Centro de Excelência em Turismo. Universidade de Brasília. Brasília, 2009.
- BRASIL. Agência nacional de vigilância Sanitária - ANVISA. **Resolução nº 17/2008 – Aprova o Regulamento Técnico – sobre Lista Positiva de Aditivos para Materiais Plásticos destinados a Elaboração de Embalagens e Equipamentos em Contato com Alimentos**. Brasil. Diário Oficial da União. 36p.
- BURNETT, S. M.; GUNAWARDENE, S. C.; BRINGHURST, F. R.; JÜPPNER, H.; LEE, H.; FINKELSTEIN, J. S. **Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women**. Journal of Bone and Mineral Research, v.21, n.8, p.1187-1196, 2006.
- CHUE, C. D.; EDWARDS, N. C.; MOODY, W. E.; STEEDS, R. P.; TOWNEND, J. N.; FERRO, C. J. **Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study**. Heart, v.98, n.3, p.219-224, 2012.
- DÄNICKE, S.; BEINEKE, A.; GOYARTS, T.; VALENTA, H.; BEYER, M.; HUMPF, H. U. **Effects of a Fusarium toxin-contaminated triticale, either untreated or treated with sodium metabisulphite (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, SBS), on weaned piglets with a special focus on liver function as determined by the <sup>13</sup>C-methacetin breath test**. Archives of Animal Nutrition, v.62, n.4, p.263-286, 2008
- DENG, T.; XIE, X.; DUAN, J.; CHEN, M. **Di-(2-ethylhexyl) phthalate induced an increase in blood pressure via activation of ACE and inhibition of the bradykinin-NO pathway**. Environmental Pollution, v.247, n.1, p.927-934, 2019.
- DISTHABANCHONG, S. **Phosphate and cardiovascular disease beyond chronic kidney disease and vascular calcification**. International Journal of Nephrology, v. 2018, n.1, p.1-7, 2018.
- DOME, R. N.; HAZRA, S.; GHOSH, D.; GHOSH, S. **Beneficial effects of ethanolic leaf extract of *Coriandrum sativum* on metanil yellow induced alteration in activity of catalase and level of lipid peroxidation in hercine cardiac tissue in vitro**. International Journal Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, v.9, n.5, p.203209, 2017.
- FAVERO, D. M.; RIBEIRO, C. S. G.; AQUINO, A. D. **Sulfitos: importância na indústria alimentícia e seus possíveis malefícios à população**. Segurança Alimentar e Nutricional, v.18, n.1, p.11-20, 2011.
- FERRARI, S. L.; BONJOUR, J. P.; RIZZOLI, R. **Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v.90, n.3, p.1519-1524, 2005.
- FERREIRA, F. S. **Aditivos alimentares e suas reações adversas no consumo infantil**. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v.13, n.1, p.397-407, 2015.

GUPTA, S.; SUNDARRAJAN, M.; RAO, K.V. **Tumor promotion by metanil yellow and malachite green during rat hepatocarcinogenesis is associated with dysregulated expression of cell cycle regulatory proteins.** *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, v.1, n.1, p.301-312, 2003.

HAZRA, S.; DOME, R.; GHOSH, S.; GHOSH, D. **Protective effect of methanolic leaves extract of *Coriandrum sativum* against metanil yellow induced lipid peroxidation in goat liver: an *in vitro* study.** *International Journal Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v.3, n.5, p.34-41, 2016.

ITKONEN, S. T.; KARP, H. J.; KEMI, V. E.; KOKKONEN, E. M.; SAARNIO, E. M.; PEKKINEN, M. H.; KÄRKKÄINEN, M. U. M.; LAITINEN, E. K. A.; TURANLAHTI, M. I.; CHRISTEL, J.E. LAMBERG-ALLARDT. **Associations among total and food additive phosphorus intake and carotid intima-media thickness – a cross-sectional study in a middle-aged population in Southern Finland.** *Nutrition Journal*, v.12, n.94, p.1-10, 2013.

JAIMES, R.R.; SWIERCZ, A.; SHERMAN, M.; MUSELIMYAN, N.; MARVAR, P.; POSNACK, N.G. **Plastics and cardiovascular health: phthalates may disrupt heart rate variability and cardiovascular reactivity.** *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. v.313, n.5, p.1044-1053, 2017.

KHODARAHMI, R.; ASHRAFI-KOOSHK, M. R.; KHALEDIAN, K. **Allura Red, the artificial azo dye, inhibits esterase activity of carbonic anhydrase II: a preliminary study on the food safety in term of enzyme inhibition.** *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, v.4, n.1, p.43-52, 2015.

KINGSLEY, O. A.; JACKS, T. W.; AMAZA, D. S.; PETERS, T. M; OTONG, E. S. **The effect of monosodium glutamate (MSG) on the gross weight of the heart of albino rats.** *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, v.1, n.2, p.44-47, 2013.

KONRAD, S. P.; FARAH, V.; RODRIGUES, B.; WICHI, R. B.; MACHADO, U. F.; LOPES, H. F.; D'AGORD SCHAAN, B.; DE ANGELIS, K.; IRIGOYEN, M. C. **Monosodium glutamate neonatal treatment induces cardiovascular autonomic function changes in rodents.** *Clinics*, v.67, n.10, p.1209-1214, 2012.

LEE, K. I.; CHIANG, C. W.; LIN, H. C.; ZHAO, J. F.; LI, C. T.; SHYUE, S. K.; LEE, T. S. **Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure deregulates blood pressure, adiposity, cholesterol metabolism and social interaction in mouse offspring.** *Archives of Toxicology*, v.90, n.5, p.1-14, 2016.

LEEBLUNDBERG, L. M. F.; MARCEAU, F.; MÜLLERESTERL, W.; PETTIBONE, D. J.; ZURAW; B. L. **International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences.** *Pharmacological Reviews*, v.57, n.1, p.27-77, 2005.

LEVAC, B. M.; ADAMS, M. A.; PYKE, K. E. **The impact of an acute oral phosphate load on endothelium dependent and independent brachial artery vasodilation in healthy males.** *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, v.42, n.12, p.1307-1315, 2017.

LÓPEZ-MIRANDA, V.; SOTO-MONTENEGRO, M. L.; URANGA-OCIO, J. A.; VERA, G.; HERRAD, E.; GONZÁLEZ, C.; BLAS, C.; MARTINEZ-VILLALUENGA, M.; LOPEZ-PEREZ, A. E.; DESCO, M.; ABALO, R. **Effects of chronic dietary exposure to monosodium glutamate on feeding behavior, adiposity, gastrointestinal motility, and cardiovascular function in healthy adult rats.** *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v.27, n.11, p.1559-1570, 2015.

LYCHE, J. L.; GUTLEB, A. C.; BERGMAN, A.; ERIKSEN, G. S.; MURK, A. J.; ROPSTAD, E.; SAUNDERS, M.; SKAARE, J. U. **Reproductive and developmental toxicity of phthalates.** *Journal of Toxicology and Environmental Health*, v.12, n.4, p.225-249, 2009.

MAJEWSKI, M.; JURGOŃSKI, A.; FOTSCHKI, B.; JUŚKIEWICZ, J. **The toxic effects of**

**monosodium glutamate (MSG) – The involvement of nitric oxide, prostanoids and potassium channels in the reactivity of thoracic arteries in MSG-obese rats.** Toxicology and Applied Pharmacology, v.359, n.2018, p.62-69, 2018.

MARIANA, M.; FEITEIRO, J.; VERDE, I.; CAIRRAO, E. **The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: a review.** Environment International, v.94, n.1, p.758-776, 2016.

MARTINEZARGUELLES, D. B.; MCINTOSH, M.; ROHLICEK, C. V.; CULTY, M.; ZIRKIN, B.R.; PAPADOPOULOS, V. **Maternal in utero exposure to the endocrine disruptor di-(2-ethylhexyl) phthalate affects the blood pressure of adult male offspring.** Toxicology and Applied Pharmacology, v.266, n.1, p.95-100, 2013.

MELO, N. R. **Migração de plastificantes e avaliação de propriedades mecânicas de filmes de poli (cloreto de vinila) para alimentos.** Viçosa, 2007. 166f. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos). Universidade Federal de Viçosa (MG).

MOURAD, I. M.; NOOR, N. A. **Aspartame (a widely used artificial sweetener) and oxidative stress in the rat cerebral cortex.** International Journal of Pharmaceutical Biomedical Sciences, v.2, n.1, p.4-10, 2011.

NAIR, B.; ELMORE, A. R. **Cosmetic Ingredients Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of sodium sulfite, potassium sulfite, ammonium sulfite, sodium bisulfite, ammonium bisulfite, sodium metabisulfite and potassium metabisulfite.** International Journal of Toxicology, v.22, n.2, p.63-88, 2003.

NASCIMENTO, R. F. **Redução de metabissulfito de sódio no processamento industrial de batatas.** Ponta Grossa, 2017. 83f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção). Universidade Tecnológica Federal do Paraná (PR).

NISHIDA, Y.; TAKETANI, Y.; YAMANAKA-OKUMURA, H.; IMAMURA, F.; TANIGUCHI, A.; SATO, T.; SHUTO, E.; NASHIKI, K.; ARAI, H.; YAMAMOTO, H.; TAKEDA, E. **Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men.** Kidney International, v.70, n.12, p.2141-2147, 2006.

NOORAFSHAN, A.; ASADI-GOLSHAN, R.; MONJEZI, S.; KARBALAY-DOUST, S. **Sodium metabisulphite, a preservative agent, decreases the heart capillary volume and length, and curcumin, the main component of *Curcuma longa*, cannot protect it.** Folia Biologica, v.60, n.6, p.275-280, 2014.

PEREIRA, E. P. R. **Avaliação do uso de conservantes sobre a estabilidade microbiológica de água de coco carbonatada.** Campinas, 2010. 114f. (Mestrado em Tecnologia de Alimentos). Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas (SP).

POSNACK, N.G.; IDREES, R.; DING, H.; JAIMES, R.; STYBAYEYA, G.; KARABEKIAN, Z.; LAFLAMME, M. A.; SARVAZYAN, N. **Exposure to phthalates affects calcium handling and intercellular connectivity of human stem cell-derived cardiomyocytes.** PLoS One, v.10, n.3, p.e0121927, 2015.

POSNACK, N.G.; LEE, N. H.; BROWN, R.; SARVAZYAN. **Gene expression profiling of DEHP-treated cardiomyocytes reveals potential causes of phthalate arrhythmogenicity.** Toxicology, v.279, p.54-64, 2011.

POSNACK, N. G.; SWIFT, L. M.; KAY, M. W.; LEE, N. H.; SARVAZYAN, N. **Phthalate exposure changes the metabolic profile of cardiac muscle cells.** Environmental Health Perspectives, v.120, n.9, p.1243-1251, 2012.

PRISCILLA, D. H.; PRINCE, P. S. M. **Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin-T,**

**cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats.** *Chemical-Biological Interactions*, v.179, n.2-3, p.118-124, 2009.

QIU, S.; WANG, J. **The prediction of food additives in the fruit juice based on electronic nose with chemometrics.** *Food Chemistry*, v.230, n.1, p.208-214, 2017.

RAJAN, J. P.; SIMON, R. A.; BOSSO, J. V. **Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria.** *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v.2, n.2, p.168-171, 2013.

RAMÍREZ-MORROS, A.; GRANADO-CASAS, M.; ALCUBIERRE, N.; MARTINEZ-ALONSO, M.; REAL, J.; CASTELBLANCO, E.; ESQUERDA, A.; CAO, G.; RUBINAT, E.; HERNÁNDEZ, M.; ALONSO, N.; FERNÁNDEZ, E.; MAURICIO, D. **Calcium phosphate product is associated with subclinical carotid atherosclerosis in type 2 diabetes.** *Journal of Diabetes Research*, v.2017, n.1, p.1-8, 2017.

RITZ, E.; HAHN, K.; KETTELER, M.; KUHLMANN, M.K.; MANN, J. **Phosphate additives in food - a health risk.** *Deutsches Ärzteblatt International*, v.109, n.5, p.49-55, 2012.

ROVINA, K.; PRABAKARAN, P. P.; SIDDIQUEE, S.; SHAARANI, S. M. **Methods for the analysis of Sunset Yellow FCF (E110) in food and beverage products-a review.** *Trends in Analytical Chemistry*, v.85, p.47-56, 2016.

SAUGANTH, P.; MOHANAN, A.; VARGHESE, M. V.; ALEX, M.; NAIR, H. **Ameliorative effect of  $\alpha$ -tocopherol on monosodium glutamate-induced cardiac histological alterations and oxidative stress.** *Journal of Science of Food and Agriculture*, v.92, n.15, p.3002-3306, 2012.

SCHETTLER, T. **Human exposure to phthalates via consumer products.** *International Journal of Andrology*, v.29, n.1, p.134-139, 2010.

SHUTO, E.; TAKETANI, Y.; TANAKA, R.; HARADA, N.; ISSHIKI, M.; SATO, M.; NASHIKI, K.; AMO, K.; YAMAMOTO, H.; HIGASHI, Y.; NAKAYA, Y.; TAKEDA, E. **Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function.** *Journal of the American Society of Nephrology*, v.20, n.7, p.1504-1512, 2009.

STOHS, S.J.; MILLER, M.J.S. **A case study involving allergic reactions to sulfur-containing compounds including, sulfite, taurine, acesulfame potassium and sulfonamides.** *Food and Chemical Toxicology*, v.63, n.1, p.240-243, 2014.

SUTHAMNATPONG, N.; PONPORNPIKIT, A. **Effects of monosodium glutamate on heart beat and the embryonic development of zebrafish.** *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, v.47, n.4, p.523-530, 2017.

TOMASKA, L. D.; BROOKE-TAYLOR, S. **Food Additives.** In: MOTARJEMI, Y.; MOY, G.; TODD, E. (ed.). **Encyclopedia of Food Safety**, 1 ed. v. 2. Cambridge: Academic Press, 2014. p. 449-454.

TRASANDE, L., ATTINA, T. M. **Association of exposure to di-2-ethylhexylphthalate replacements with increased blood pressure in children and adolescents.** *Hypertension*, v.66, n.2, p.301-308, 2015.

TRASANDE, L.; SATHYANARAYANA, S.; SPANIER, A. J.; TRACHTMAN, H.; ATTINA, T. M.; URBINA, E. M. **Urinary phthalates are associated with higher blood pressure in childhood.** *The Journal of Pediatrics*, v.163, n.3, p.747-753, 2013.

VALVI, D.; CASAS, M.; ROMAGUERA, D.; MONFORT, N.; VENTURA, R.; MARTINEZ, D.; SUNYER, J.; VRIJHEID, M. **Prenatal phthalate exposure and childhood growth and blood pressure: evidence from the Spanish INMA-sabadell birth cohort study.** *Environmental Health Perspectives*, v.123, n.10, p.1022-1029, 2015.

WANG, H.; LI, X. N.; LI, P. C.; LIU, W.; DU, Z. H.; LI, J. L. Modulation of heat-shock response is associated with Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)-induced cardiotoxicity in quail (*Coturnix japonica*). Chemosphere, v.214, n.1, p.812-820, 2019.

YAMAMOTO, K. T.; ROBINSON-COHEN, C.; DE OLIVEIRA, M. C.; KOSTINA, A.; NETTLETON, J. A.; IX, J. H.; NGUYEN, H.; ENG, J.; LIMA, J. A.; SISCOVICK, D. S.; WEISS, N. S.; KESTENBAUM, B. **Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass.** Kidney International, v.83, n.4, p.707-714, 2013.

YANG, Z.; ZHANG, Y.; MENG, Z. **The vasodilator mechanisms of sodium metabisulfite on precontracted isolated aortic rings in rats: signal transduction pathways and ion channels.** Food Chemical Toxicology, v.50, n.9, p.3114-3119, 2012.

ZHANG, S. H., SHEN, Y. X., LI, L., FAN, T. T., WANG, Y., WEI, N. **Phthalate exposure and high blood pressure in adults: a cross-sectional study in China.** Environmental Science and Pollution Research, v.25, n.15, p.15934-15942, 2018.

## SOBRE OS ORGANIZADORES

**PAULO MICHEL PINHEIRO FERREIRA:** Bacharel em Ciências Biológicas e em Farmácia com especialização em Bioquímica Clínica e Biologia Molecular (Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem - UFC). É mestre e doutor em Farmacologia (Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina - UFC) e Pós-Doutor em Oncologia Translacional (Centro de Investigación del Cáncer, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca - CIC / USAL, España). Trabalha, principalmente, com protocolos pré-clínicos usando técnicas celulares e teciduais e modelos animais como ferramentas fisiofarmacológicas de interface para a análise de mecanismos antiproliferativos, toxicogênicos e anti-inflamatórios de protótipos antineoplásicos. É membro efetivo do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) e da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO, Ponto Focal Piauí) e possui colaborações interinstitucionais com a UFC, UNESP, UNEAL, UEL, UFPE, UFMT, UFOP, UFMG, UTFPR, FIOCRUZ-Salvador, Bangabandhu Sheikh Mujibur Rahman Science & Technology University (BSMRSTU, Bangladesh), University of Naples Federico II (Napoli, Italy) e com o Centro de Investigación del Cáncer da Universidad de Salamanca (CIC - USAL). Atualmente é professor Associado I da Universidade Federal do Piauí (UFPI), bolsista de Produtividade do CNPq desde 2014, revisor de periódicos internacionais das Ciências Biológicas e da Saúde, foi coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) (2014-2018), idealizador e coordenador do primeiro curso multiprofissional em Oncologia -- Oncologia Experimental e Clínica -- em nível de Pós-Graduação da UFPI e faz parte do Comitê Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC-CNPq/UFPI).

**JOILANE ALVES PEREIRA FREIRE:** Doutora em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) e Mestrado em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo com ênfase em Nutrição Clínica e Humana e Graduação em Nutrição pela Universidade Federal do Piauí. No período da pós-graduação, foi bolsista FAPESP (Fundação do Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo) e participou do Programa de Aprimoramento à Docência de Ensino Superior da Faculdade de Saúde Pública da USP. Atualmente é Professora Adjunta da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Curso de Nutrição, *Campus* Senador Helvídio Nunes de Barros em Picos – PI, responsável pela disciplina de Avaliação Nutricional desde o ano de 2009. É revisora *Ad hoc* do *Journal of Health and Biological Sciences* - JHBS (e ISSN 2317 3076 ISSN 2317 3084) e realiza tutoria PET Saúde / interdisciplinaridade - GT Saúde da mulher desde 2019. Atua em pesquisas científicas principalmente nos seguintes temas: avaliação nutricional de crianças, adultos e idosos, avaliação do consumo alimentar, aditivos alimentares e fatores de risco para doenças crônicas, além de pesquisas na área de biotecnologia de alimentos por meio do manejo sustentável de recursos naturais e na ciência e tecnologia de alimentos, explorando as características nutricionais de alimentos funcionais e subprodutos com impacto em biotecnologia sustentável, para o tratamento e prevenção de doenças crônicas em todas as fases da vida, áreas de grande relevância para a saúde pública.

 **Atena**  
Editora

**2 0 2 0**