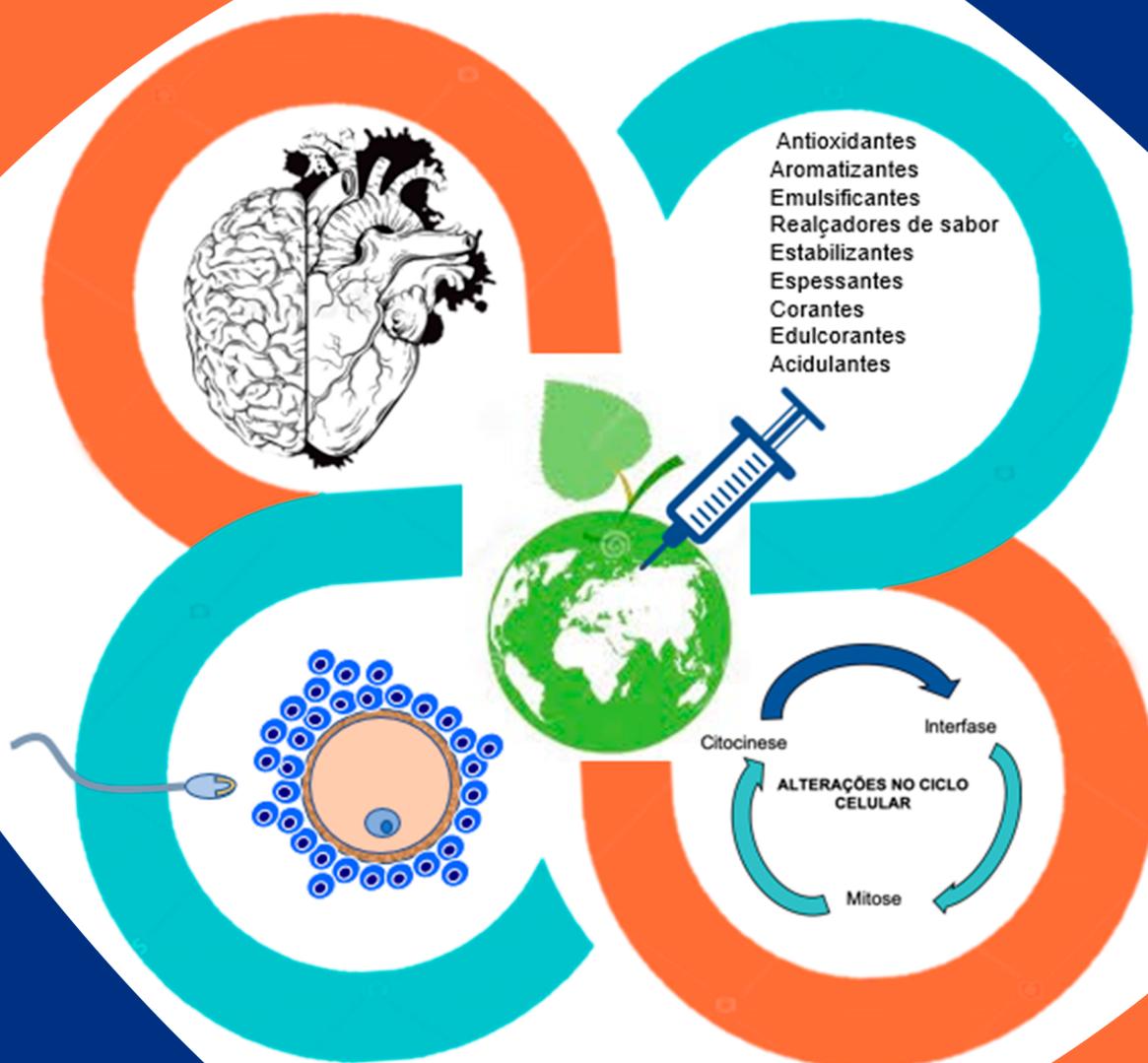


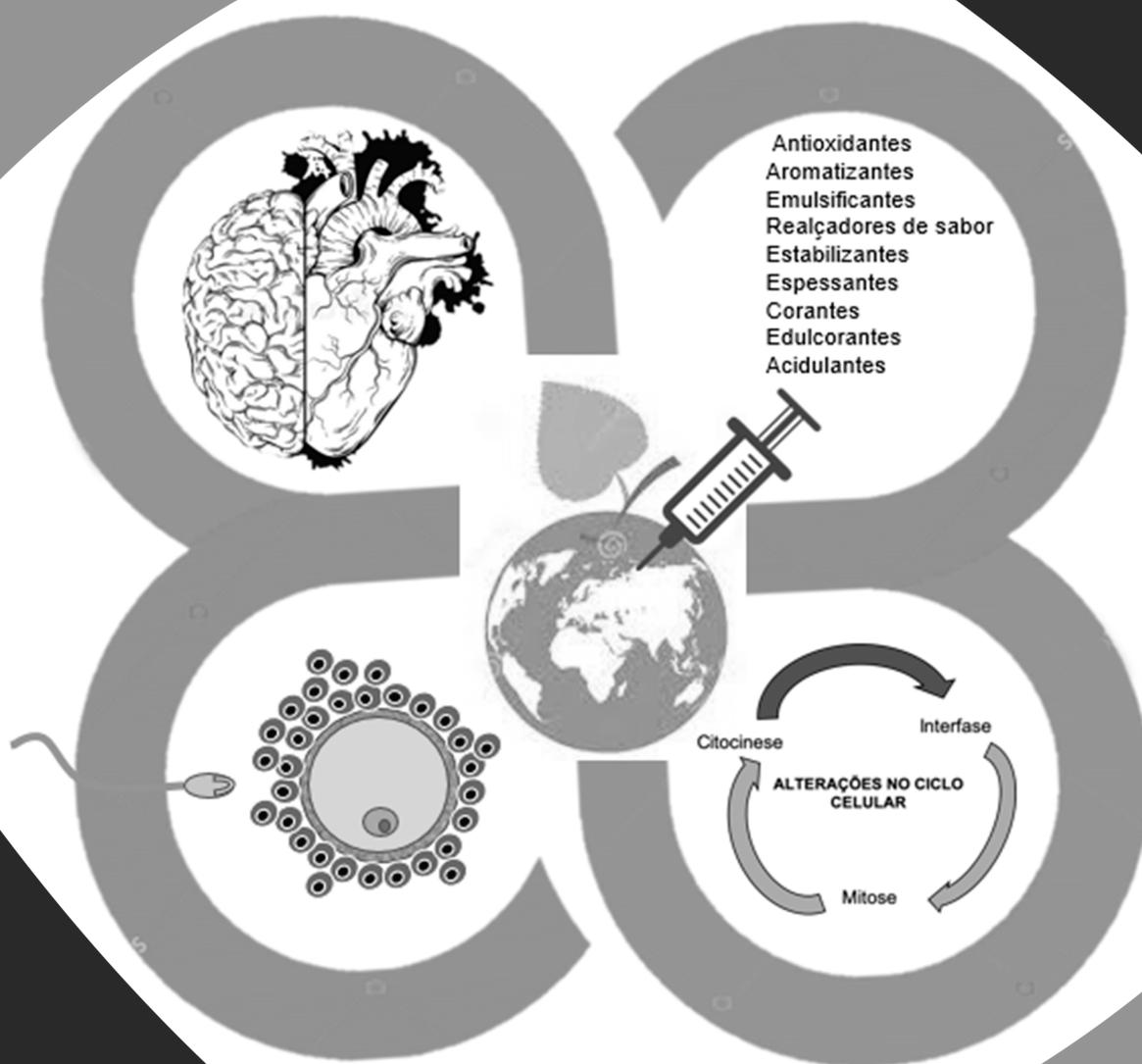
# Aspectos Translacionais da Toxicodinâmica de Aditivos Alimentares

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  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª 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  
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Profª 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  
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Profª 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  
Profª 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  
Profª Drª 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  
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Profª 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  
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
Profª Drª 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-HORMONAIIS 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 NEURO-HORMONAIS E COMPORTAMENTAIS DOS ADITIVOS ALIMENTARES

Data de aceite: 14/02/2020

### **Antonia Amanda Cardoso de Almeida**

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

### **Vivianne Rodrigues Amorim**

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

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

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

### **Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho**

Departamento de Química, Universidade Federal  
do Piauí, Teresina – PI

### **Paulo Michel Pinheiro Ferreira**

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

**RESUMO:** Os aditivos alimentares são

acrescentados aos alimentos com intuito de melhora-los quer seja no sabor, na durabilidade, no odor, na consistência, dentre outras propriedades, no entanto essas substancias também podem ser malélicas à saúde. Desse modo esta pesquisa buscou evidenciar, por meio de uma revisão bibliográfica, os principais estudos inerentes à influência dos aditivos alimentares sobre aspectos neuro-hormonais e comportamentais com base de dados *Scielo*, *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Scopus*. Dentre os danos neuro-hormonais dos aditivos alimentares tem-se como exemplo aquele causado pelo amarelo crepúsculo, o qual ao captar o zinco do corpo ocasiona redução da taxa de crescimento em crianças, hipotireoidismo, obesidade e desordens neurológicas. Nos flavorizantes tem-se o glutamato de sódio que superexcita as células ocasionando distúrbios metabólicos e neurológicos. Nos edulcorantes a sacarina e o aspartame podem causar danos ao feto, já o ciclamato de sódio compromete a mineralização da matriz óssea. Os parabenos por sua vez que agem como disruptores do sistema endócrino, como o metilparabeno que, além de interferir na função estrogênica, atua também como antiandrogênico na próstata de roedores, observando-se que estes animais apresentaram hiperplasia epitelial da próstata. Já os emulsificantes como a lecitina têm

apresentado propriedades semelhantes aos estrógenos que também pode interferir no desenvolvimento sináptico colinérgico seguido por alterações secundárias em outras vias de neurotransmissão. Alterações comportamentais causadas pelo consumo de aditivos alimentares sugerem que os mesmos podem causar déficit de atenção e hiperatividade, irritabilidade e ansiedade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Endocrinologia. Alterações comportamentais. Hiperatividade.

## NEUROHORMONAL AND BEHAVIORAL ACTIONS ON FOOD ADDITIVES

**ABSTRACT:** Food additives are added to foods to improve their taste, durability, odor, consistency, among other properties, but these substances may also be harmful to health. Thus, this research makes a literature review about toxicity of food additives' studies, especially those regarding neurohormonal and behavioral aspects, using Scielo, Pubmed, ScienceDirect and Scopus databases. Among neurohormonal damages of food additives we can cite the damage caused by twilight yellow, which links to zinc ion and causes growth rate reduction in children, hypothyroidism, obesity and neurological disorders. In flavorings there is sodium glutamate that overexcites cells, causing metabolic and neurological disorders. Parabens, in turn, act as disruptors of the endocrine system, such as methylparaben, which, in addition to interfering with estrogenic function, also acts as an antiandrogen in rodent prostates, and these animals showed prostatic epithelial hyperplasia. In sweeteners, saccharin and aspartame can cause harm to the fetus, whereas sodium cyclamate compromises bone matrix mineralization. Emulsifiers such as lecithin have been shown to have estrogenic-like properties that may also interfere with cholinergic synaptic development followed by secondary alterations in additional neurotransmission pathways. Behavioral changes caused by the consumption of food additives suggest that they may cause attention deficit hyperactivity disorder, irritability, and anxiety.

**KEYWORDS:** Endocrinology. Behavioral changes. Hiperactivity.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os aditivos alimentares são acrescentados aos alimentos com intuito de lhes promover ou intensificar o sabor adocicado de um alimento (edulcorantes) (BULMAN et al., 2018), garantir mais tempo de vida útil (conservantes) (HONORATO et al., 2013), mascarar sabores desagradáveis e tornar o alimento mais atrativo (flavorizantes) (HENRY-UNAEZE, 2017), conferir odor atrativo (aromatizantes) (SALES et al., 2017), colorir (corantes) (EFSA, 2009; ABBEY et al., 2014) garantir redução na perda de sólidos para o meio líquido no momento do cozimento e melhorar a textura conferindo firmeza e adesividade (emulsificantes) (McCLEMENTS; RAO, 2011), dentre outras qualidades.

No entanto, em controvérsia aos benefícios causados nos alimentos pelos aditivos alimentares, existem também os aspectos negativos da inclusão dessas substâncias, como, por exemplo, alterações neurológicas (HONORATO et al., 2013), alterações comportamentais (POLÔNIO; PERES, 2009) e alterações hormonais (AXON et al., 2012). Neste contexto, algumas propriedades físicas e químicas de aditivos alimentares citados no capítulo, bem como suas respectivas estruturas moleculares, são apresentadas ao final na **Tabela 2**.

Desse modo, a presente pesquisa tem como intuito evidenciar, por meio de uma revisão bibliográfica, as principais publicações inerentes a toxicidade dos aditivos alimentares, sobretudo quanto aos aspectos neuro-hormonais e comportamentais.

## 2 | METODOLOGIA

Para a elaboração do estudo de revisão, realizou-se a busca por documentos científicos (artigos, teses, dissertações) nos bancos de dados *Scielo*, *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Scopus*. Os documentos disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, português e espanhol, foram encontrados por meio da aplicação dos descritores “*Food additive*”, “*Neuro-hormonal*”, “*Behavior*”. Os textos que não se enquadravam na pesquisa, os que não abordavam os descritores no título e/ou resumo e as publicações repetidas foram excluídas. Além disso, as publicações que orientaram o estudo pertencem ao recorte temporal de 1976 a 2019.

## 3 | RESULTADOS

A base com maior número de resultado foi *Science Direct* (3.249), seguida pela *Pubmed* (1.168) e *Scopus* (327) (**Tabela 1**). Após eliminadas as referências duplas e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 52 artigos para esta revisão.

Descritores	Banco de dados		
	<i>Science Direct</i>	<i>Scopus</i>	<i>Pubmed</i>
“Food additive” and “Neuro-hormonal”	59	5	8
“Food additive” and “Behavioral changes”	3000	299	805
“Food additive” and “Behaviour” and “Cognition”	190	23	355

Tabela 1 - Número de documentos disponíveis nos bancos de dados.

### 3.1 Ações neuro-hormonais dos aditivos alimentares

#### 3.1.1 Ações neuro-hormonais dos corantes

Dentre os corantes, o amarelo crepúsculo possui uma extensa gama de aplicações, uma vez que está presente na preparação de doces e balas, queijos, geleias, sopas industrializadas, marmeladas, sorvetes, refrigerantes e bebidas energéticas, camarões industrializados, sobremesas congeladas e suplementos alimentares, o que o coloca no patamar de terceiro corante mais usado no mundo. Em conjunto com os corantes vermelho 40 e tartrazina consiste em 90% dos corantes presentes em alimentos (KOBYLEWSKI; JACOBSON, 2010; SANTOS et al., 2010; GÓMEZ et al., 2016).

A literatura descreve que corantes como o amarelo crepúsculo podem alterar o funcionamento do sistema nervoso sem mesmo atravessar a barreira hematoencefálica, uma vez que influenciam a concentração de nutrientes como o zinco, que é essencial para o funcionamento neural; este corante age através da reação de quelação do zinco, ocasionando excreção excessiva desse mineral (WARD, 1997).

A deficiência de zinco ocasiona diversos problemas fisiológicos, como por exemplo, redução da taxa de crescimento em crianças, hipotireoidismo, obesidade e problemas neurológicos (STEWART et al., 2009). Há relatos, na literatura, de que a deficiência de zinco é uma causa de hipotireoidismo subclínico, pois esse mineral aumenta a atividade da deiodinase II (ID II) (BETSY et al., 2013). Em estudos com animais, a deficiência de zinco resultou em diminuição de aproximadamente 30% nos níveis de T3 e T4 livres (MEZZOMO; NADAL, 2016), conforme descreve a **Figura 1**.

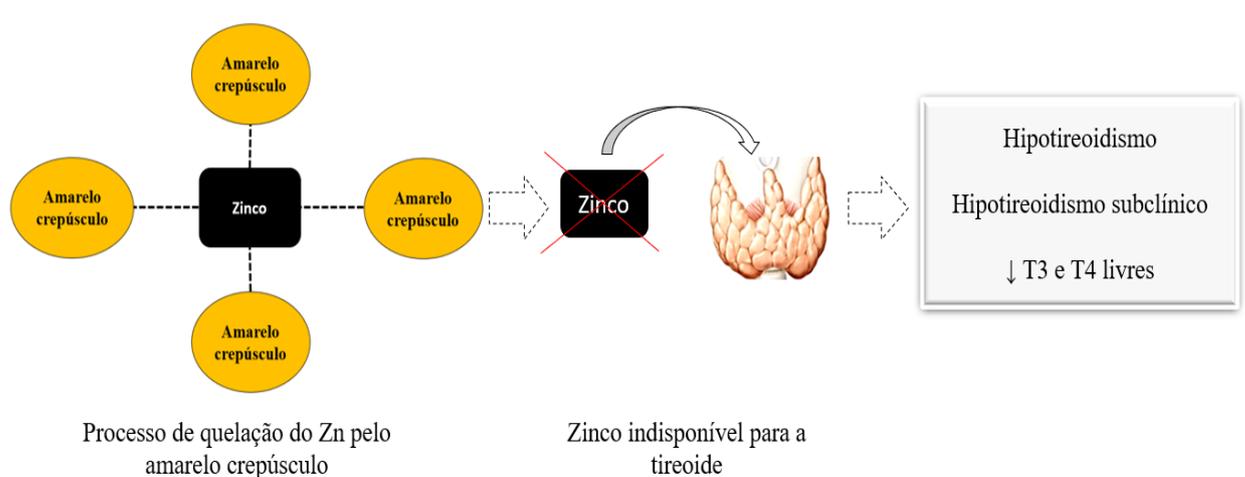


Figura 1 - Processo de quelação do zinco pelo amarelo crepúsculo e respectivas consequências hormonais na tireoide.

O hipotireoidismo subclínico, também conhecido como doença tireoidiana mínima, é evidenciado quando os níveis de hormônios tireoidianos (T3 e T4) estão dentro do valor de referência laboratorial, mas o TSH encontra-se elevado. Pode sugerir uma falência inicial da glândula tireoide com ausência de sintomas. Sua prevalência aumenta com a idade e afeta até 18% dos idosos, com maior prevalência nas mulheres (BAUMGARTNER et al., 2014). Dentre as manifestações clínicas do hipotireoidismo, tem-se a redução da capacidade de memorização. Nas mudanças metabólicas, ocorre queda na taxa metabólica basal e, por consequência, ganho de peso, apesar de haver diminuição do apetite (DEAN, 2012) (**Figura 2**).



Figura 2 - Influência dos níveis de T3 E T4 sobre a obesidade.

No corpo humano os impulsos nervosos são transmitidos de um neurônio para outro, através de junções interneuronais chamadas sinapses. As células pré e pós-sinápticas são separadas eletricamente pela fenda sináptica. Quando ocorre uma mudança no potencial elétrico na célula pré-sináptica há liberação do neurotransmissor presente nas vesículas sinápticas. Na fenda sináptica o neurotransmissor se ligará a sítios receptores da membrana do neurônio pós-sináptico, transmitindo desta forma o impulso nervoso. O sistema glutamatérgico, que utiliza glutamato (aminoácido não essencial) como neurotransmissor, é uma das principais vias excitatórias do sistema nervoso central (WONG et al., 2008).

No sistema nervoso, o zinco tem sido encontrado em alguns circuitos neurais, relacionando-se ao funcionamento de redes sinápticas excitatórias glutamatérgicas. Acredita-se que tenha ação moduladora em algumas sinapses glutamatérgicas, agindo em receptores pós-sinápticos (CRUZ; SOARES, 2011).

O zinco está relacionado à melhora da sensibilidade à insulina e à redução da gordura corporal, podendo assim favorecer tanto aos obesos quanto aos diabéticos do tipo 2. Os obesos têm demonstrado aportes reduzidos deste mineral e quando

repostos por suplementação apresentam melhora da sensibilidade à insulina (FETT et al., 2009).

Outro importante efeito negativo causado pelo consumo do corante amarelo crepúsculo é sua possível ação como xenoestrógeno, que são substâncias que agem no organismo mimetizando a ação de hormônios estrógenos, como examinado por Axon et al. (2012). Nesse estudo, feito com linhagens de células do câncer de mama, foi avaliada a capacidade de reconhecimento e ativação de receptores de estrógenos, que se localizam nos núcleos das células, e consequente ativação dos genes relacionados ao hormônio. Além dos corantes existem outras classes de aditivos alimentares que causam danos à saúde, como é o caso dos flavorizantes.

### *3.1.2 Ações neuro-hormonais dos flavorizantes*

O glutamato monossódico (GM) é um dos aditivos mais utilizados nas indústrias como flavorizantes em produtos como molhos, carnes, caldos de carne, macarrão instantâneo, sopas, sucos e outros produtos, não existindo limites máximos permitidos (CARVALHO et al., 2011).

O glutamato é uma excito-toxina, ou seja, ele superexcita as células causando danos em vários graus. Em altas doses o GM pode ser tóxico ao sistema nervoso central, podendo resultar em uma alteração aguda do núcleo arqueado do hipotálamo, ocasionando diversos distúrbios metabólicos como obesidade, diabetes e em longo prazo, pode desenvolver distúrbios neurológicos como Mal de Alzheimer, Mal de Parkinson e Mal de Lou Gehrig (HOCAYEN, 2012).

Há indícios que a ELA (Esclerose lateral amiotrófica) esporádica, seja causada pelo aumento da neurotransmissão glutamatérgica na medula espinal, causando excitotoxicidade, essa hipótese se baseia nos níveis glutamato extracelular no plasma e no líquido cefalorraquidiano aumentados em pacientes com a doença, assim como a descoberta de que a atividade de transportador de glutamato glial (EAAT2 ou GLT-1) tem uma menor atividade na medula espinal e córtex motor de pacientes com ELA esporádica. Esta deficiência leva a uma diminuição na recaptação de glutamato a partir da fenda sináptica, o que geraria excitotoxicidade (VALLI; SOBRINHO, 2014). O excesso de glutamato é altamente tóxico para os neurônios, promovendo a entrada maciça de cálcio no interior do neurônio, levando-o à morte (**Figura 3**).

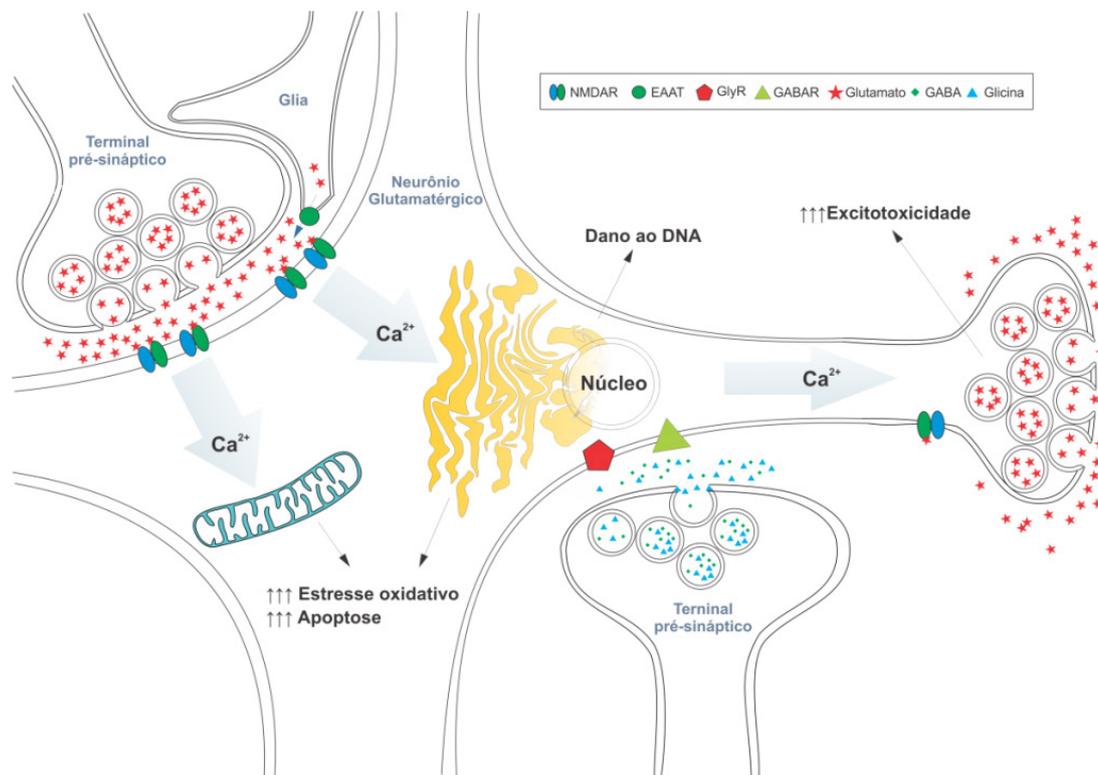


Figura 3 - Processo de excitotoxicidade em neurônios glutamatérgicos.

Durante a cascata excitotóxica, a grande liberação de glutamato gera um grande influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  através do receptor de NMDA. O aumento exagerado de  $\text{Ca}^{2+}$  dentro da célula gera acúmulo na mitocôndria, o que pode desencadear aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e levar as células à morte por apoptose. A estimulação exacerbada destes neurônios também desencadeia a excitação de mais neurotransmissores, que por sua vez, amplificam o fenômeno de excitotoxicidade (PINTO; RESENDE, 2014).

### 3.1.3 Ações neuro-hormonais dos edulcorantes

Tem-se também como aditivos alimentares os edulcorantes que podem ser, dentre outros, a sacarina, o ciclamato, a acesulfame, o esteviosídeo e o aspartame. Tanto o ciclamato, como o aspartame, conseguem atravessar a Barreira Placentária causando diminuição do comprimento do cordão umbilical e reduzindo os níveis hormonais de estrogênio o que compromete o crescimento da placenta e do feto (MATOS, 2008). A literatura também registra que o uso de aspartame também tem associação com as doenças de Alzheimer e Parkinson (DIAS, 2009).

Os edulcorantes são um grupo de substâncias utilizadas em substituição à sacarose, que interagem com receptores gustativos e produzem um sabor doce. São substâncias consideradas não calóricas pelo fato de não serem metabolizadas pelo organismo ou por serem utilizadas em quantidades tão pequenas que o aporte calórico torna-se insignificante, daí serem produtos destinados a dietas especiais,

para pessoas que querem emagrecer ou não engordar, além de produtos para diabéticos, que não podem ingerir açúcares (ADAMI; CONDE, 2016).

O uso de ciclamato de sódio tem a capacidade de alterar os microtúbulos e microfilamentos dos osteoblastos, inibindo a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos, tendo como consequência o comprometimento da mineralização da matriz óssea (CHEN et al., 2019)

Com relação ao edulcorante sacarina, alguns autores recomendam sua restrição por gestantes e crianças, devido a possíveis efeitos no desenvolvimento fetal e crescimento infantil, além das evidências sobre seu efeito transplacentário e transmamário e, eventualmente, sobre o sistema nervoso central fetal (SAUNDERS et al., 2010). Uma preocupação é em relação ao seu uso por pessoas com fenilcetonúria (PKU), tanto doentes (homozigóticos) como portadores assintomáticos (heterozigóticos). No caso dos indivíduos com forma homozigótica da PKU, há uma deficiência da enzima hepática fenilalanina-hidroxilase e são incapazes de converter a fenilalanina (aminoácido essencial) em tirosina (aminoácido não essencial), o que resulta no acúmulo de fenilalanina, potencialmente tóxica para o tecido cerebral. Sem tratamento, esses indivíduos apresentam atraso mental, microcefalia, mielinização deficiente dos nervos, reflexos hiperativos e menor expectativa de vida.

Para evitar danos à saúde, as mulheres com PKU (forma homozigótica), assim como todos os indivíduos portadores desta doença, devem controlar constantemente o consumo de qualquer produto que contenha fenilalanina e, conseqüentemente, devem evitar o aspartame, uma vez que um de seus metabólitos é a fenilalanina, inclusive durante a gestação (TORLONI et al., 2007).

#### *3.1.4 Ações neuro-hormonais dos conservantes*

Já os conservantes são agentes usados para manter os alimentos em segurança, sobretudo, quanto à ação de microrganismos ao desempenharem papéis fundamentais durante o transporte e armazenamento por inibir várias reações deteriorantes que reduzem a qualidade dos alimentos (JABEEN; KHANUM, 2017). Dentre os mais utilizados atualmente, tem-se os parabenos, dióxido de enxofre, ácido benzoico (sobretudo o derivado benzoato de sódio), ácido sórbico ou seus sais, ácido propiônico na forma livre, ou de sais de sódio ou potássio e nitritos e nitratos de sódio e potássio (HONORATO et al., 2013).

Um dos primeiros conservantes aceitos pelo FDA, os parabenos, principalmente o metilparabeno e etilparabeno, são permitidos em certos alimentos em quantidades limitadas, tais como, vegetais processados, pães e sucos de frutas e produtos lácteos (SONI et al., 2005; BOBERG et al., 2010). No entanto, pesquisas recentes apontam que os parabenos desencadeiam distúrbios hormonais, podendo ser

classificados como agentes químicos disruptores do sistema endócrino, ou seja, substâncias exógenas que mimetizam a função hormonal ou inibem sua atividade (NOWAK et al., 2018).

Estudo conduzido por Oishi (2002) demonstrou que o propilparabeno afeta de modo negativo a secreção hormonal e funções reprodutivas masculinas em ratos (redução da produção diária de espermatozoides, insuficiência testicular e diminuição do nível de testosterona sérica). O autor ainda explica que embora a possibilidade de que a diminuição da concentração de testosterona possa resultar na redução do número de espermatozoides não possa ser descartada, as diminuições no número de espermatozoides parecem ser um efeito tóxico direto na espermatogênese ou ação estrogênica dos parabenos. Zhang et al. (2016) mostraram que a exposição *in útero* e durante o período da lactação ao butilparabeno promovem alterações no sistema reprodutivo de filhotes machos de rato, principalmente por desordens na função testicular e por influenciar na esteroidogênese e espermatogênese.

Em adição, Costa Júnior e colaboradores (2017), demonstraram que o metilparabeno, além de interferir na função estrogênica, atua também como antiandrogênico na próstata de roedores, pois foi observado que estes animais apresentaram alterações semelhantes, como hiperplasia epitelial da próstata e aumento da proliferação celular.

No contexto endócrino da tireoide, pesquisas mostraram que os parabenos, em geral, diminuem os níveis de tiroxina livre, da triiodotironina livre, do  $T_4$  e que o butilparabeno é um agonista fraco do receptor do hormônio tireoidiano (TAXVIG et al., 2008; KOEPPE et al., 2013). Com relação aos aspectos neurológicos, resultados obtidos em outros estudos sugeriram que a exposição pré-natal aos parabenos pode estar associada com prejuízo nas habilidades cognitivas de crianças do sexo feminino. Contudo, os mecanismos biológicos envolvidos nessas associações ainda não foram elucidados (JIANG et al., 2019). A **Figura 4** a seguir retrata as principais desordens neuro-hormonais promovidas pelos parabenos.

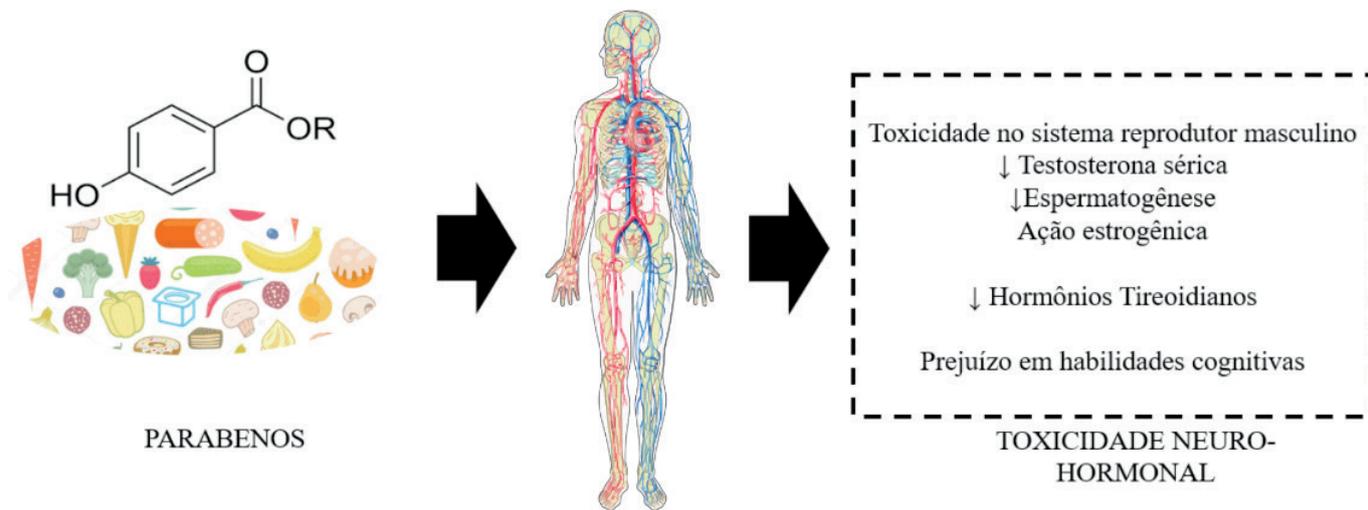


Figura 4 - Toxicidade neuro-hormonal relacionada aos parabenos.

Por sua vez, o benzoato de sódio, um agente bacteriostático e fungicida, é bastante utilizado em saladas, sucos de frutas e refrigerantes (YADAV et al., 2016). Khoshnoud e colaboradores (2017) mostraram que a exposição a curto prazo a este conservante, sobretudo por crianças com sistema nervoso sensível, pode levar a desordens neurológicas por prejudicar o desempenho da memória e aumento do estresse oxidativo do cérebro (pela diminuição do nível de glutathiona). Do ponto de vista endócrino, a literatura mostra que o benzoato sódio alterou de modo significativo à estrutura do tecido testicular, a qualidade espermática, a função testicular, o estado de estresse oxidativo e que estes efeitos foram exacerbados na presença do ácido ascórbico (KEHINDE et al., 2018).

O dióxido de enxofre ( $\text{SO}_2$ ) é muito empregado nos processos de fabricação de vinhos. Estudos recentes em camundongos mostraram que este conservante pode levar à infertilidade masculina por reduzir a contagem de espermatozoides, aumentar a porcentagem de malformação espermática e induzir alterações patológicas testiculares anormais. Além disso, diminuiu os níveis séricos de testosterona e diminuiu a expressão de genes relacionados a esteroidogênese (LI et al., 2018). Zhang e colaboradores (2016) também atribuem esta toxicidade reprodutiva ao fato de o  $\text{SO}_2$  alterar a barreira hemato-testicular, o que permite a difusão de substâncias endógenas e exógenas para os testículos.

Devido a toxicidade de diversos conservantes sintéticos utilizados atualmente, diversos estudos têm buscado cada vez mais por conservantes de origem natural (MARQUES et al., 2019; NAZARI et al., 2019; SEIBERT et al., 2019) visto que estes se tornam parte do produto alimentar, direta ou indiretamente, durante alguma fase do seu processamento, embalagem ou armazenamento (ANGIOLILLO et al., 2014).

### 3.1.5 Ações neuro-hormonais dos emulsificantes

Com relação aos emulsionantes, esses estão entre os aditivos alimentares mais utilizados, principalmente em alimentos processados, tais como manteiga, creme de leite, sorvetes, chocolates, entre outros, uma vez que são capazes de estabilizar emulsões, melhorar consistência, vida de prateleira e textura, modificar propriedades reológicas (CSÁKI; SEBESTYÉN, 2019). Dentre os mais utilizados, tem-se monoestereato de glicerol, lecitina e os polissorbatos.

O monoestereato de glicerol exacerba a toxicidade reprodutiva masculina de uma classe de ésteres de ftalatos (substâncias químicas existentes principalmente em embalagens) combinados, quando administrados em associação por via oral em ratos, causando interferência no metabolismo androgênico (GAO et al., 2017). Os autores relatam que o emulsificante pode aumentar a toxicidade reprodutiva dos ftalatos por perturbar o ciclo do ácido cítrico. O mesmo grupo de pesquisa, ainda, demonstrou, previamente, que o monoestereato de glicerol eleva os níveis de exposição interna de ftalatos, levando aos efeitos tóxicos (GAO et al., 2016).

Com relação aos polissorbatos, estudos anteriores demonstraram que o polissorbato 80 (também conhecido como Tween 80) administrado por injeção intraperitoneal a ratas recém-nascidas, nos dias 4 a 7 após o nascimento, produziu efeitos estrogênicos, incluindo abertura vaginal anterior, prolongamento do ciclo estral e estro vaginal persistente (GAJDOVA et al., 1993). No entanto, pesquisas posteriores provaram que a administração do polissorbato 80 por via oral, a via de administração mais recorrente em humanos por conta do seu uso como aditivo alimentar, não apresentaram riscos (WILLIAMS et al., 1997) nem promoveu alterações neurotóxicológicas em exames histopatológicos do encéfalo de animais expostos nos períodos pré e pós-natal. (EMA et al., 2008).

A lecitina, um emulsificante natural, apresenta diversas fontes. Investigações prévias evidenciaram que a utilização de suplementos com adição de lecitina em sua composição não gerava efeitos na função dos hormônios hipofisários ou gonadais em indivíduos normais. Ademais, também não foram verificadas alterações nos padrões de eletroencefalograma ou testes psicométricos (RABIN et al., 1983). Em contrapartida, outros achados mostraram que a lecitina é fortemente estrogênica, não se restringindo apenas a alimentos fontes de soja (BEHR et al., 2011) e apresenta um efeito importante no desenvolvimento sináptico colinérgico seguido por alterações secundárias em outras vias de neurotransmissores e por efeitos no *turnover* de fosfolipídios da membrana basal (BELL et al., 1986).

## 3.2 Alterações comportamentais causadas pelo consumo de aditivos alimentares

Os possíveis efeitos colaterais do uso de corantes e aditivos alimentares artificiais tem atraído o interesse de diversos pesquisadores. Nas últimas décadas, a exposição a estes compostos tem implicado na indução e gravidade de algumas deficiências comportamentais, dificuldade aprendizagem na infância (déficit de atenção e hiperatividade), maior desenvolvimento de câncer, que está relacionada à sobrecarga metabólica com inflamação e dano celular, e a outras alterações no sistema nervoso central (**Figura 5**) (CEYHAN et al., 2013). Entre os grupos mais vulneráveis, por apresentarem maior suscetibilidade às reações adversas ao consumo dos aditivos, estão as gestantes, idosos, pessoas com alimentação pouco variada e, principalmente, crianças menores de três anos (POLONIO; PERES, 2009).



Figura 5 - Efeitos colaterais causadas pelo uso de corantes e aditivos alimentares artificiais.

### 3.2.1 Alterações comportamentais causadas pelo consumo de corantes alimentares

Os corantes artificiais estão associados principalmente ao surgimento de alergias alimentares e hiperatividade, especialmente em crianças. O corante tartrazina é o corante mais utilizado em misturas a base de pó para sucos e balas/gomas e o amarelo crepúsculo está mais predominantemente no pó para gelatina e refrigerante. Tais “alimentos” estão entre os preferidos e mais consumidos por

crianças antes mesmo do primeiro ano de idade (SCHUMANN et al., 2008). Os corantes apresentam efeitos agudos em pequeno prazo, já que o consumo dos mesmos apresenta de modo geral alergias de pele, urticária, hiperatividade em crianças, e a longo prazo a possibilidade de evolução das mesmas, podendo desenvolver distúrbios comportamentais, emocionais e sociais a longo prazo (GUIMARÃES, 2010).

Ben Feingold em estudos publicados em 1976 levantou a hipótese de que a hiperatividade poderia ter relação com reações adversas de crianças a aditivos alimentares, tais como, adoçantes artificiais, corantes artificiais e conservantes, que estão presentes em inúmeros alimentos e bebidas industriais (BELLISLE, 2004; STEVENSON, 2007). Após essa afirmação, estudos nesse campo foram impulsionados para diferentes tipos de corantes e aditivos alimentares artificiais em crianças que eram portadores de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, bem como estudos com animais. Nesse contexto, Boris; Mandel (1997) mostraram que corantes e conservadores artificiais tinham relação direta no aparecimento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em crianças. Por meio de uma dieta de exclusão, os sintomas desapareceram.

Um estudo realizado com 300 crianças submetidas ao uso de uma mistura de corantes sintéticos (amarelo crepúsculo, carmoisina, tartrazina, ponceau 4R, benzoato de sódio, amarelo quinoleína e vermelho de allura AC) revelou respostas adversas significativas e diagnóstico da Síndrome de Transtorno de Hiperatividade com Déficit de Atenção (TDAH) (McCANN et al., 2007). Vale ressaltar que as crianças, adolescentes e adultos com o transtorno estão sujeitos a apresentar problemas na esfera social, interpessoal e intrapessoal, tais como: baixa autoestima, conflitos familiares, problemas de relacionamento entre iguais e conjugais, maior probabilidade de envolvimento em acidentes automobilísticos, práticas sexuais de risco, uso de substâncias ilícitas, comportamentos antissociais, entre outros (BIEDERMAN et al., 2012; RANBY et al., 2012; POLANCZYK et al., 2014).

Além disso, corantes sintéticos estão relacionados com algum tipo de toxicidade central que resulta em alterações comportamentais adversas leves a moderadas, incluindo irritabilidade, agitação, problemas de sono, déficit de atenção e agressividade, que não necessariamente são características da síndrome de TDAH (CEYHAN et al., 2013; CURADO et al., 2019). Especificamente, o vermelho ponceau 4R e a carmosina causam anemia e doença renal (glomerulonefrite) e insuficiência renal e hepática, respectivamente (BATEMAN et al., 2004; EFSA, 2008; SILVA, 2008; HONORATO et al., 2013)

Observou-se que a exposição a duas misturas de quatro corantes sintéticos mais o conservante benzoato de sódio na dieta resultou em hiperatividade aumentada em crianças de 3 anos de idade e 8 a 9 anos na população geral (MCCANN et al.,

2007). É válido ressaltar que o desenvolvimento do sistema nervoso de mamíferos ocorre predominantemente nas fases iniciais da vida, conforme pode ser observado na **Figura 6**, sendo os primeiros seis anos de vida de uma criança cruciais para o desenvolvimento da linguagem, ou seja, a capacidade do cérebro de rapidamente se adaptar a novas demandas, tornando o indivíduo capaz de responder, de forma cada vez mais precisa e refinada, aos estímulos do ambiente.

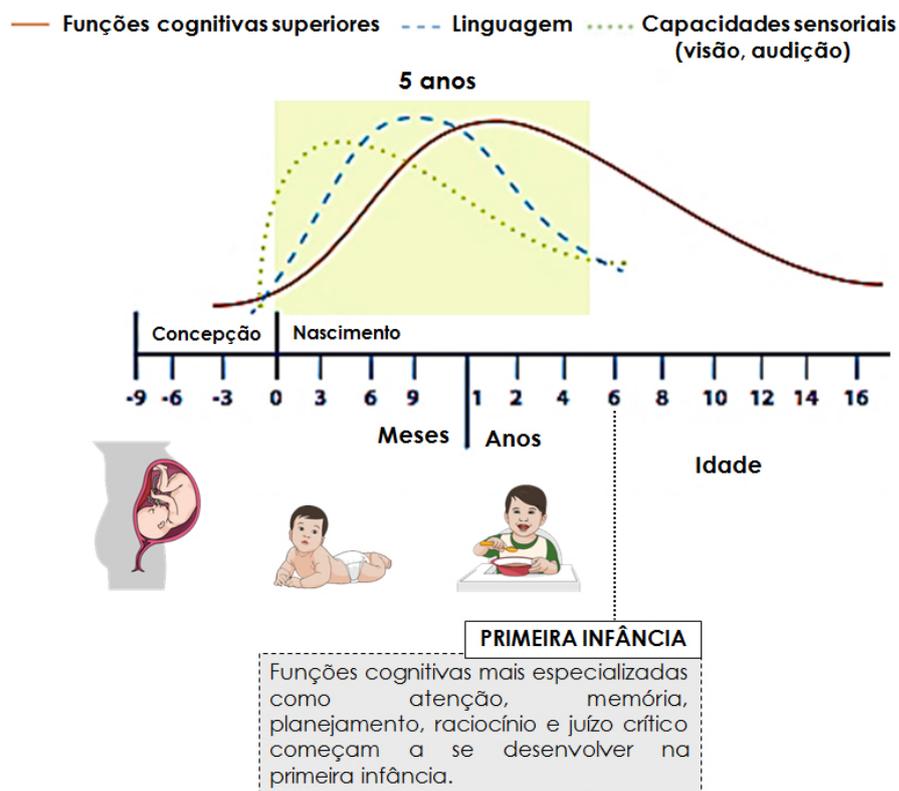


Figura 6 - Formação de novas sinapses. Fonte: Adaptada de Nelson (2000).

Outros estudos também avaliaram os efeitos do uso de aditivos alimentares em estudos com animais. Tanaka (2006) avaliou o efeito reprodutivo e neurocomportamental do corante tartrazina em ratos. O referido corante foi acrescentado à dieta de ratos com cinco semanas de idade e nove semanas de idade. O estudo evidenciou que a atividade motora foi mais intensa nos ratos machos e mais jovens, com a administração de 259 mg/kg/dia. Não foi observado nenhum efeito adverso da tartrazina em relação à reprodução (tamanho da ninhada, peso da ninhada e relação do sexo ao nascimento). Entretanto, alguns efeitos adversos ocorreram nos parâmetros neurocomportamentais durante o período de lactação dos ratos. De acordo com os autores esse fato aconteceu porque a quantidade estava muito acima da IDA de tartrazina (0-7,5 mg/kg/dia) e o consumo dietético real deste aditivo parece ser muito mais baixo, conseqüentemente, não produziram os efeitos adversos nos seres humanos.

### 3.2.2 Alterações comportamentais causadas pelo consumo de flavorizantes

O glutamato monossódico (MSG) é um aditivo alimentar amplamente utilizado em alimentos ultraprocessados, bem como no preparo de refeições em geral, com o objetivo de realçar o gosto salgado, sendo ainda, capaz de conferir o quinto gosto reconhecido sensorialmente como *umami* (DAMAK et al., 2003; GOMES et al., 2018). O uso do flavorizante glutamato, uma excitotoxina, em altas doses pode ser neurotóxico, podendo resultar em uma alteração aguda do núcleo arqueado do hipotálamo, ocasionando diversos distúrbios como disfunção sexual, obesidade, diabetes, distúrbios de comportamento como aparecimento de hiperatividade, autismo e transtorno de déficit de atenção e déficit de desenvolvimento. Em longo prazo, pode desenvolver distúrbios mais sérios como Mal de Alzheimer, Mal de Parkinson e Mal de Lou Gehrig (CARVALHO et al., 2011; HOCAYEN, 2012; FERREIRA, 2015).

A toxicidade do glutamato monossódico tornou-se uma área de investigação em animais e seres humanos desde que estudos demonstraram que o GMS induz necrose neuronal aguda que pode resultar em distúrbios metabólicos e comportamentais graves em animais e humanos (INSAWANG et al., 2012; ROTIMI et al., 2012).

O sistema nervoso central é um importante alvo das ações do GMS, particularmente no período neonatal, momento em que a barreira hemato-encefálica não está totalmente formada e o cérebro ainda está em desenvolvimento. A administração neonatal do GMS também leva a degeneração de células piramidais CA1 do hipocampo, o que é associado com deficiência de aprendizagem, excitabilidade exarcebada, alterações do comportamento motor, atraso no desenvolvimento de reflexos neurológicos e habilidades de coordenação (ISHIKAWA et al., 1997; KISS et al., 2005, 2007; LOPEZ-PEREZ et al., 2010).

Estudos experimentais com ratos com enfoque nos seus efeitos neurocomportamentais também foram encontrados na literatura. Foram observados que parâmetros neurocomportamentais foram negativamente afetados por Erythrosine, Sunset Yellow FCF, Ponceau 4R, Amaranto, Allura Red AC e lac dye quando foram administrados em valores maiores do que ADI (TANAKA, 1993, 1994, 1996, 2001).

### 3.2.3 Alterações comportamentais causadas pelo consumo de edulcorantes e emulsificantes

Os edulcorantes compreendem um grupo de substâncias utilizadas em substituição à sacarose, que compartilham a propriedade de interagir com

receptores gustativos e produzir uma sensação que percebemos e denominamos de doce. Estudos relatam que ratos com aspartame (250 mg/kg/dia) na água de beber por 3 ou 4 meses mostraram um aumento significativo no tempo para alcançar a recompensa no labirinto em T, sugerindo efeito na memória devido ao adoçante artificial (CHRISTIAN et al., 2004).

O acréscimo de aspartame 9% na dieta por 13 semanas alterou o comportamento de aprendizagem de ratos machos e demonstrou que o consumo de aspartame em longo prazo pode afetar o cérebro e isso pode estar relacionado ao seu metabólito metanol ou o aspartame pode agir como um estressor químico para alterar o padrão de comportamento (POTTS et al., 1980; ASHOK et al., 2014).

O conhecimento de que alterações nutricionais podem afetar o desenvolvimento do sistema nervoso é bem estabelecido, porém o mesmo não acontece com relação aos efeitos neurais do aspartame. De acordo com a literatura, observam-se resultados conflitantes acerca do envolvimento do aspartame em distúrbios neurológicos. Se admitirmos que o aspartame e seus metabólitos estejam envolvidos com alterações neuronais, pode existir uma relação entre o seu consumo e modificações comportamentais sugestivas de ansiedade, (LABUDA; HALE, 2000), bem como na atividade elétrica cerebral, avaliada por meio da propagação do fenômeno da depressão alastrante cortical (DAC). Esse fenômeno eletrofisiológico parece ter mecanismos com pontos em comum com aqueles de doenças neurológicas como a epilepsia (GUEDES, 2005). Como o aspartame pode estar envolvido no desencadeamento de cefaléia e sintomas epiléticos em humanos (JACOB; STECHSCHULTE, 2008; MORTELMANS et al., 2008).

Os emulsificantes são aditivos funcionais utilizados pela indústria de alimentos para melhorar a textura, a estabilidade, o volume, a maciez, a aeração e a homogeneidade, agregando qualidade aos produtos (RADUJKO et al., 2011). Estudos realizados por Holde; Chassaing (2018), demonstraram que ratos tratados com emulsificantes (carboximetilcelulose ou polissorbato 80) têm um aumento no comportamento de ansiedade, medido pelo tempo na parte aberta de uma arena de campo aberto. Além disso, a análise de comportamentos estereotipados feitos durante o teste de campo aberto indica que a carboximetilcelulose tem efeitos específicos de sexo em comportamentos semelhantes à ansiedade.

#### 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os dados expostos neste trabalho, apesar de benéficos aos alimentos no sentido de lhes fornecer no sabor, na durabilidade, no odor, na consistência, dentre outras propriedades, o uso de aditivos alimentares deve ser

utilizado com cautela uma vez que dados na literatura já tem exposto que os mesmos podem causar diversos danos à saúde. Os dados apresentados neste trabalho expõem que dentre os danos neuro-hormonais dos aditivos alimentares tem-se como exemplo o dano causado pelo amarelo crepúsculo que ao quelar o zinco do corpo ocasiona diversos problemas fisiológicos, como por exemplo, redução da taxa de crescimento em crianças, hipotireoidismo, obesidade e problemas neurológicos. Já com relação aos danos neuro-hormonais dos flavorizantes, tem-se destaque para o glutamato de sódio que superexcita as células ocasionando diversos distúrbios metabólicos como obesidade, diabetes e em longo prazo, pode desenvolver distúrbios neurológicos como Mal de Alzheimer, Mal de Parkinson e Mal de Lou Gehrig. Os danos neuro-hormonais dos edulcorantes como sacarina e aspartame que podem causar danos ao feto, já o ciclamato de sódio inibindo a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos, tendo como consequência o comprometimento da mineralização da matriz óssea.

Com relação aos danos neuro-hormonais dos conservantes tem os parabenos que agem como disruptores do sistema endócrino. Por fim os danos neuro-hormonais dos emulsificantes sugerem a lecitina com propriedades estrogênicas que também pode interferir no desenvolvimento sináptico colinérgico seguido por alterações secundárias em outras vias de neurotransmissores. Alterações comportamentais causadas pelo consumo de aditivos alimentares sugerem que os mesmos podem causar déficit de atenção e hiperatividade), irritabilidade, ansiedade e distúrbios neurológicos.

Os corantes artificiais estão associados principalmente ao surgimento de alergias alimentares e hiperatividade, especialmente em crianças. Já os flavorizantes como glutamato monossódico pode funcionar como excito-toxina, causando danos como disfunção sexual, obesidade, diabetes, distúrbios de comportamento como aparecimento de hiperatividade, autismo e transtorno de déficit de atenção e déficit de desenvolvimento. Por fim têm-se as alterações comportamentais causadas pelo consumo de edulcorantes e emulsificantes sugerem, por exemplo, que o uso de aspartame pode estar envolvido no desencadeamento de cefaleia e sintomas epilépticos.

## REFERÊNCIAS

ABBEY, J.; FIELDS, B.; O'MULLANE, M.; TOMASKA, L. D. **Food Additives: Colorants**. *Encyclopedia of Food Safety*, v. 2, p. 459-465, 2014.

ADAMI, F. S.; CONDE, S. R. **Alimentação e nutrição nos ciclos da vida**. 1 ed. Lajeado: Editora da Univates, 2016. 97p.

ANGIOLILLO, L.; CONTE, A.; DEL NOBILE, M. A. Food Additives: natural preservatives. *Encyclopedia*

of Food Safety, v. 2, p. 474-47, 2014.

ASHOK, I.; SHEELADEVI, R.; WANKHAR, D. **Effect of long-term aspartame (artificial sweetener) on anxiety, locomotor activity and emotionality behavior in *Wistar* Albino rats.** Biomedicine & Preventive Nutrition, v. 4, n. 1, p. 39-43, 2014.

AXON, A.; MAY, F. E.; GAUGHAN, L. E.; WILLIAMS, F. M.; BLAIN, P. G.; WRIGHT, M. C. **Tartrazine and sunset yellow are xenoestrogens in a new screening assay to identify modulators of human oestrogen receptor transcriptional activity.** Toxicology, v. 298, p. 40-51, 2012.

BAUMGARTNER, C.; BLUM, M. R.; RODONDI, N. **Subclinical hypothyroidism: summary of evidence.** Swiss Medical Weekly, v. 144, p. 1-9, 2014.

BATEMAN, B.; WARNER, J. O.; HUTCHINSON, E.; DEAN, T.; ROWLANDSON, P.; GANT, C.; GRUNDY, J.; FITZGERALD, C.; STEVENSON, J. **The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children.** Archives of Disease in Childhood, v. 89, p. 506-51, 2004.

BEHR, M.; OEHLMANN, J.; WAGNER, M. Estrogens in the daily diet: *In vitro* analysis indicates that estrogenic activity is omnipresent in foodstuff and infant formula. Food and Chemical Toxicology, v. 49, n. 10, p. 2681-2688, 2011.

BELL, J. M.; WHITMORE, W. L.; BARNES, G.; SEIDLER, F. J.; SLOTKIN, T. A. Perinatal dietary exposure to soy lecithin: altered sensitivity to central cholinergic stimulation. International Journal of Developmental Neuroscience, v. 04, n. 06, p. 497-501, 1986.

BELLISLE, F. **Review: effects of diet on behaviour and cognition in children.** The British Journal of Nutrition, v. 92, p. 227-332, 2004.

BETSY, A.; BINITHA, M.; SARITA, S. **Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia.** International Journal of Trichology, v. 5, n. 1, p. 40-42, 2013.

BIEDERMAN, J., SPENCER, T., LOMEDICO, A., DAY, H., PETTY, C. R., & FARAONE, S. V. **Deficient emotional self-regulation and pediatric attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis.** Psychological Medicine, v. 42, p. 639-646, 2012.

BOBERG, J.; TAXVIG, C.; CHRISTIANSEN, S.; HASS, U. **Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites.** Reproductive Toxicology, v. 30, n. 2, p. 301-312, 2010.

BORIS, M; MANDEL, F.S. **Foods and additives are common causes of attention deficit hyperactivity disorder in children.** Annals of Allergy, v. 72, n.1 p. 462-468, 1994.

BULMAN, J. F.; ARROYO, J. N.; GREENE, E. D.; GÓMEZ, G. G.; WEBER, F. R. **Intake of non-nutritive sweeteners in three distinct populations of adults in Mexico.** Revista Chilena de Nutrición, Santiago, v. 45, n. 1, p. 45-49, 2018.

CARVALHO, P. R. R. M.; BOLOGNESI, V. J.; BARREIRA, S. M. W.; GARCIA, C. E. R. **Características e segurança do glutamato monossódico como aditivo alimentar: artigo de Revisão.** Visão Acadêmica, v. 12, n. 1, p. 53-60, 2011.

CEYHAN, B. M.; GULTEKIN, F.; DOGUC, D. K.; KULAC, E. **Effects of maternally exposed coloring food additives on receptor expressions related to learning and memory in rats.** Food and Chemical Toxicology, v. 56, p. 145-148, 2013.

CHEN, Z.; CHEN, G.; ZHOU, K.; ZHANG, P.; REN, X.; MEI, X. **Toxicity of food sweetener-sodium cyclamate on osteoblasts cells.** Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 508, p. 507-511, 2019.

CHRISTIAN, B.; MCCONNAUGHEY, K.; BETHEA, E.; BRANTLEY, S.; COFFEY, A.; HAMMOND, L.; HARRELL, S.; METCALF, K.; MUEHLENBEIN, D.; SPRUILL, W.; BRINSON, L.; MCCONNAUGHEY, M. **Chronic aspartame in rats affects memory, brain cholinergic receptors, and brain chemistry**. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 78, p. 121-127, 2004.

COSTA JUNIOR, R.; CAMPOS, M. S.; LIMA, R. F.; GOMES, L. S.; MARQUES, M. R.; TABOGA, S. R.; BIANCARDI, M. F.; BRITO, P. V. A.; SANTOS, F. C. A. **Endocrine-disrupting effects of methylparaben on the adult gerbil prostate**. *Environmental toxicology*, v. 32, n. 6, p. 1801-1812, 2017.

CRUZ, J. B. F.; SOARES, H. F. **Uma revisão sobre o zinco**. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, v. 15, n. 1, p. 207-222, 2011.

CSÁKI, K. F.; SEBESTYÉN, E. Who will carry out the tests that would be necessary for proper safety evaluation of food emulsifiers? *Food Science and Human Wellness*, v. 8, n. 2, p. 126-135, 2019.

CURADO, H. T. A. M.; SILVA, K. A.; BRANDÃO, M. L.; BRANDÃO, M. L.; OLIVEIRA, R. R. As implicações da alimentação e seus distúrbios no TDAH em crianças, *Revista Educação em Saúde*, v. 7, n. 1, 2019.

DAMAK, S.; RONG, M.; YASUMATSU, K.; KOKRASHVILI, Z.; VARADARAJAN, V.; ZOU, S.; JIANG, P.; NINOMIYA, Y.; MARGOLSKEE, R. F. **Detection of Sweet and Umami Taste in the Absence of Taste Receptor T1r3**. *Science*, v. 301, n. 5634, p. 850-853, 2003.

DEAN, S. **Tratamento nutricional clínico de distúrbios da tireoide e condições relacionadas**. in: Mahan L. K, Escott-stump S, Raymond JL. *Krause alimentos, nutrição e dietoterapia*. 13a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 711-724.

DIAS, L. A. C. **Doenças desmielinizantes**. *Neurologia Experimental*. In: Universidade Estácio de Sá, (s.v), (s.n), 2009. Disponível em [http://www.saudecompleta.com/arquivos\\_pdf/doencasmentais.pdf](http://www.saudecompleta.com/arquivos_pdf/doencasmentais.pdf). Acesso em 06 fev. 2015.

EFSA (European Food Safety Authority). **Scientific Opinion on the re-evaluation of Sunset Yellow FCF (E 110) as a food additive**. *European Food Safety Authority Journal*, v. 7, n. 11, 1330, 2009.

EMA, M.; HARA, H.; MATSUMOTO, M.; HIRATA-KOIZUMI, M.; HIROSE, A.; KAMATA, E. Evaluation of developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. *Reproductive Toxicology*, v. 25, n. 1, p. 89-99, 2008.

FEINGOLD, B.F. **Hyperkinesia and learning disabilities linked to the ingestion of artificial food colors and flavors**. *Journal of Learning Disabilities*, v. 9, p. 19-27, 1976.

FERREIRA, F. S. **Aditivos alimentares e suas reações adversas no consumo infantil**. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, v. 13, n. 1, p. 397-407, 2015.

FETT, C. A.; FETT, W. C. R.; PADOVAN, G. J.; MARCHINI, J. S. **Mudanças no estilo de vida e fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis e sistema imune das mulheres sedentárias**. *Revista de Nutrição*, v. 22, n. 2, p. 245-255, 2009.

GAJDOVA, M.; JAKUBOVSKY, J.; VALKY, J. **Delayed effects of neonatal exposure to Tween 80 on female reproductive organs in rats**. *Food and Chemical Toxicology*, v. 31, n. 3, p. 183-190, 1993.

GAO, H. T.; XU, R.; CAO, W. X.; QIAN, L. L.; WANG, M.; LU, L.; XU, Q.; YU, S. Q. Effects of six priority controlled phthalate esters with long-term low-dose integrated exposure on male reproductive toxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology*, v. 101, p. 94-104, 2017.

GAO, H. T.; XU, R.; CAO, W. X.; ZHOU, X.; YAN, Y. H.; LU, L.; XU, Q.; SHEN, Y. Food Emulsifier Glycerin Monostearate Increases Internal Exposure Levels of Six Priority Controlled Phthalate Esters and Exacerbates Their Male Reproductive Toxicities in Rats. *PloS One*, v. 11, n. 8, 2016.

GOMES, S. S.; COSTA, L. A. S.; DALLAQUA, B. **O consumo de glutamato monossódico e sua relação com o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade.** *Revista Científico*, v. 18, n. 38, p. 1-14, 2018.

GÓMEZ, M.; ARANCIBIA, V.; ALIAGA, M.; NÚÑEZ, C.; ROJAS-ROMO, C. **Determination of Sudan I in drinks containing Sunset yellow by adsorptive stripping voltammetry.** *Food chemistry*, v. 212, p. 807-813, 2016.

GUIMARÃES, N. M. C. P. **Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção – para além da genética.** Porto, 2010. 31f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina). Universidade do Porto (PT).

HENRY-UNAEZE, H. N. **Update on food safety of monosodium l-glutamate (MSG).** *Pathophysiology*, v. 24, n. 4, p. 243-249, 2017.

HOCAYEN, P.A.S. **Efeito da administração oral do extrato de Baccharis dracunculifolia na obesidade induzida por glutamato monossódico (MSG),** Ponta Grossa, 2012, 108f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas). Universidade Estadual de Ponta Grossa (PR).

HONORATO, T. C.; SILVA, E. B.; NASCIMENTO, K. O.; PIRES, T. **Food additives: applications and toxicology.** *Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*, v. 8, n. 5, p. 1-11, 2013.

HOLDER, M. K.; CHASSAING, B. **Impact of food additives on the gut-brain axis.** *Physiology & Behavior*, v. 192, n. 1, p. 173-176, 2018.

INSAWANG, T.; SELMI, C.; CHA-ON, U.; PETHLERT, S.; YONGVANIT, P.; AREEJITRANUSORN, P.; BOONSIRI, P.; KHAMPITAK, T.; TANGRASSAMEEPRASERT, R.; PINITSOONTORN, C.; PRASONGWATTANA, V.; GERSHWIN, M. E.; HAMMOCK, B. D. **Monosodium glutamate (MSG) intake is associated with the prevalence of metabolic syndrome in a rural Thai population.** *Nutrition & Metabolism*, v. 9, n. 1, 2012.

ISHIKAWA, K.; KUBO, T.; SHIBANOKI, S.; MATSUMOTO, A.; HATA, H.; ASI, A. **Hippocampal degeneration inducing impairment of learning in rats: model of dementia?** *Behavioural Brain Research*, v. 83, n. 1, p. 39-44, 1997.

JABEEN, U.; KHANUM, A. Isolation and characterization of potential food preservative peptide from *Momordica charantia* L. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 10, n. 2, p. 3982-3989, 2017.

JACOB, S. E.; STECHSCHULTE, S. **Formaldehyde, aspartame, and migraines: a possible connection.** *Dermatitis*, v.19, n.3, p. E10-1, 2008.

JIANG, Y.; ZHAO, H.; XIA, W.; LI, Y.; LIU, H.; HAO, K.; CHEN, J.; SUN, X.; LIU, W.; LI, J.; PENG, Y.; HU, C.; LI, C.; ZHANG, B.; LU, S.; CAI, Z.; XU, S. Prenatal exposure to benzophenones, parabens and triclosan and neurocognitive development at 2 years. *Environment International*, v. 126, p. 413-421, 2019.

KEHINDE, O. S.; CHRISTIANAH, O. I.; OYETUNJI, O. A. Ascorbic acid and sodium benzoate synergistically aggravates testicular dysfunction in adult Wistar rats. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, v. 10, n. 1, p. 39-46, 2018.

KISS, P.; HAUSER, D.; TAMAS, A.; LUBICS, A.; RACZ, B.; HORVATH, Z.; FARKAS, J.; ZIMMERMANN, F.; STEPIEN, A.; LENGVARI, I.; REGLODI, D. **Changes in open-field activity and novelty-seeking behavior in periadolescent rats neonatally treated with monosodium**

**glutamate.** Neurotoxicity Research, v. 12, n. 2, p. 85-93, 2007.

KISS, P.; TAMAS, A.; LUBICS, A.; SZALAI, M.; SZALONTAY, L.; LENGVARI, I.; REGLODI, D. **Development of neurological reflexes and motor coordination in rats neonatally treated with monosodium glutamate.** Neurotoxicity Research, v. 8, n. 3, p. 235-244, 2005.

KHOSHNOUD, M.; SIAVASHPOUR, A.; BAKHSHIZADEH, M.; RASHEDINIA, M. Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, v. 32, n. 2, p. 1-7, 2017.

KOBYLEWSKI, S.; JACOBSON, M. F. **Food dyes:** A rainbow of risks. Washington: Center for Science in the Public Interest, 2010. 68 p. Disponível em: <<https://cspinet.org/sites/default/files/attachment/food-dyes-rainbow-of-risks.pdf>>. Acesso em: 22 mar. 2019.

KOEPPE, E. S.; FERGUSON, K. K.; COLACINO, J. A.; MEEKER, J. D. **Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007–2008.** The Science of the total environment, v. 445-446, p. 299-305, 2013.

LABUDA, C. J.; HALE, R. L. **Anxiety in mice following acute aspartame and ethanol exposure.** Alcohol, v. 20, n. 1, p. 69-74, 2000.

LI, X.; YI, H.; WANG, H. Sulphur dioxide and arsenic affect male reproduction via interfering with spermatogenesis in mice. Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 165, p. 164-173, 2018.

LOPEZ-PEREZ, S. J.; URENA-GUERRERO, M. E. MORALES-VILLAGRAN, A. **Monosodium glutamate neonatal treatment as a seizure and excitotoxic model.** Brain research, v. 1317, p. 246-256, 2010.

MATOS, M. A. **Efeitos do ciclamato de sódio e do aspartame na placenta de ratas: estudo morfométrico.** São José do Rio Preto, 2008. 100f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde). Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de São José do Rio Preto (SP).

McCANN, D.; BARRETT, A.; COOPER, A.; CRUMPLER, D.; DALEN, L.; GRIMSHAW, K. KITCHIN, E., LOK, K., PORTEOUS, L.; PRINCE, E.; SONUGA-BARKE, E.; WARNER, J. O.; STEVENSON, J. **Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, doubleblinded, placebo-controlled trial.** The Lancet, v. 370, p. 1560-1567, 2007.

McCLEMENTS, D. J.; RAO, J. **Food-grade nanoemulsions:** formulation, fabrication, properties, performance, biological fate, and potential toxicity. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v. 51, n. 4, p. 285- 330, 2011.

MEZZOMO, T. R; NADAL, J. **Effect of nutrients and dietary substances on thyroid function and hypothyroidism.** Demetra: Food, Nutrition & Health, v. 11, n. 2, p. 427-443, 2016.

OISHI, S. **Effects of propyl paraben on the male reproductive system.** Food and Chemical Toxicology, v. 40, n.12, p.1807-13, 2002.

MARQUES, C.S., CARVALHO, S.G., BERTOLI, L.D., VILLANOVA, J.C.O., PINHEIRO, P.F., DOS SANTOS, D.C. M., YOSHIDA, M.I., DE FREITAS, J.C.C., CIPRIANO, D.F., BERNARDES, P.C.  **$\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes with essential oils: Obtention, characterization, antimicrobial activity and potential application for food preservative sachets.** Food Research International, v. 119, p. 499-509, 2019.

MORTELMANS, L. J.; VAN L. M.; DE CAUWER, H. G.; MERLEVEDE, K. **Seizures and hyponatremia after excessive intake of diet coke.** European Journal of Emergency Medicine, v.15, n.1, p.51, 2008.

NOWAK, K.; RATAJCZAK-WRONA, W.; GÓRSKA, M.; JABŁOŃSKA, E. Parabens and their effects on

the endocrine system. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 474, n. 15, p. 238-251, 2018.

PINTO, M. C. X.; RESENDE, R. R. **Excitotoxicidade e doenças neurológicas**. *Jornal Eletrônico do Instituto Nanocell*, v. 2, n. 4, 2014.

POLANCZYK, G., DE LIMA, M. S., HORTA, B. L., BIEDERMAN, J., ROHDE, L. A., THAPAR, A., YOUNG, J. **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en adolescentes**. *Neurotherapeutics*, v. 26, n. 1, p. 422-433, 2014.

POLÔNIO, M. L. T.; PERES, F. **Consumo de aditivos alimentares e efeitos à saúde: desafios para a saúde pública brasileira**. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 8, p.1653-1666, 2009.

POTTS, W. J.; BLOSS, J. L.; NUTTING, E. F. **Biological properties of aspartame: I evaluation of central nervous system effects**, *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, v. 3, n. 5-6, p. 341-353, 1980.

RABIN, P. L.; GOOCH, B. R.; TESCHAN, P. E.; SCHMIDT, D. E.; ISLAND, D. P.; RABIN, D. Effects of dietary lecithin on hormonal and neurobehavioral profiles in normal subjects. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 44, n. 4, p. 136-138, 1983.

RADUJKO, I.; JURIC, J.; PAJIN, B.; OMORJAN, R.; ŠERES, Z.; SIMOVIĆ, D. S. **The influence of combined emulsifier 2 in 1 on physical and crystallization characteristics of edible fats**. *European Food Research and Technology*, v. 232, n. 5, p. 899-904, 2011.

RANBY, K. W.; BOYNTON, M. H.; KOLLINS, S. H.; MCCLERNON, F. J.; YANG, C.; FUEMMELER, B. F. **Understanding the phenotypic structure of adult retrospective ADHD symptoms during childhood in the United States**. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, v. 41, n. 3, p. 261-74, 2012.

ROTIMI, O. A.; OLAYIWOLA, I. O.; ADEMUYIWA, O.; BALOGUN, E. A. **Effects of fibre-enriched diets on tissue lipid profiles of MSG obese rats**. *Food and Chemical Toxicology*, v. 50, n. 11, p. 4062-4067, 2012.

SALES, I. M. S.; SANTOS, F. K. S.; PERON, A. P. **Citogenotoxicidade de aromatizantes utilizados na fabricação de alimentos industrializados**. *Caderno de Pesquisa*, v. 29, n. 3, p. 30-38, 2017.

SANTOS, M. E.; DEMIATE, I. M.; NAGATA, N. **Simultaneous determination of tartrazine and sunset yellow in food by spectrophotometry UV-VIS and multivariate calibration methodology**. *Ciência e Tecnologia de Alimento*, v. 30, n. 4, p. 903-909, 2010.

SAUNDERS, C.; PADILHA, P. C.; LIMA, H. T.; OLIVEIRA, L. M.; QUEIROZ, J. A.; THEME, M. L. M. **Literature Review about recommendations of use of sweeteners in pregnant women with diabetes mellitus**. *Femina*, v. 38, n. 4, 2010.

SCHUMANN, S. P. A.; POLÔNIO, M. L. T.; GONÇALVES, E. C. B. A. **Avaliação do consumo de corantes artificiais por lactentes, pré-escolares e escolares**. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 28, n. 3, p. 534-539, 2008.

SEIBERT, J. B.; BAUTISTA-SILVA, J. P.; AMPARO, T. R.; PETIT, A.; PERVIER, P.; ALMEIDA, J. C. S.; AZEVEDO, M. C.; SILVEIRA, B. M.; BRANDÃO, G. C.; SOUZA, G. H. B.; TEIXEIRA, L. F. M.; SANTOS, O. D. H. Development of propolis nanoemulsion with antioxidant and antimicrobial activity for use as a potential natural preservative. *Food Chemistry*, v. 287, p. 61-67, 2019.

SILVIA, L. A. **Estudo do processo biotecnológico de produção, extração e recuperação do pigmento ficocianina da *Spirulina platensis***. Curitiba, 2008, 91f. Dissertação (Mestrado em Processos Biotecnológicos). Universidade Federal do Paraná (PR).

- SONI, M. G.; CARABIN, I. G.; BURDOCK, G. A. **Safety assessment of esters of *p*-hydroxybenzoic acid (parabens)**. Food and Chemical Toxicology, v. 43, n. 7, p. 985-1015, 2005.
- STEVENSON, J.; MACCANN, D.; BARRET, A.; CRUMPLER, D.; DALEN, L.; GRIMSHAW, K.; KITCHIN, E.; LOK, K.; PORTEOUS, L.; PRINCE, E.; SONUGA-BARKE, E.; WARNER, J. **Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial**. The Lancet, v. 370, p. 1560-1567, 2007
- STEWART, C. P.; CHRISTIAN, P.; LECLERQ, S. C.; WEST, K. P.; KHATRY, S. K. **Antenatal supplementation with folic acid + iron + zinc improves linear growth and reduces peripheral adiposity in school – age children in rural Nepal**. American Journal of Clinical Nutrition, v. 90, n.1, p. 132-140, 2009.
- TANAKA, T. **Reproductive and neurobehavioral effects of amaranth administered to mice in drinking water**. Toxicology and Industrial Health, v. 9, p. 1027-1035, 1993.
- TANAKA, T. **Reproductive and neurobehavioral effects of Allura Red AC administered to mice in the diet**. Toxicology, v. 92, p. 169-177, 1994.
- TANAKA, T. **Reproductive and neurobehavioral effects of Sunset yellow FCF administered to mice in the diet**. Toxicology and Industrial Health, v. 12, p. 69-79, 1996.
- TANAKA, T. **Reproductive and neurobehavioural toxicity study of erythrosine administered to mice in the diet**. Food and Chemical Toxicology, v. 39, p. 447-454, 2001.
- TANAKA, T. **Reproductive and neurobehavioural toxicity study of Ponceau 4R administered to mice in the diet**. Food and Chemical Toxicology, v. 44, p. 1651-1658, 2006.
- TAXVIG, C.; VINGGAARD, A. M.; HASS, U.; AXELSTAD, M.; BOBERG, J.; HANSEN, P.R.; FREDERIKSEN, H.; NELLEMAN, C. **Do parabens have the ability to interfere with steroidogenesis?** Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology, v. 106, p. 206-213, 2008.
- NAKAMURA, M. U.; MEGALE, A.; SANCHEZ, V. H. S.; MANO, C.; FUSARO, A. S.; MATTAR, R. **The use of sweeteners in pregnancy: an analysis of products available in Brazil**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 29, n. 5, 2007.
- NAZARI, M., GHANBARZADEH, B., KAFIL, H. S., ZEINALI, M., AND HAMISHEHKAR, H. **Garlic essential oil nanophytosomes as a natural food preservatives: its application in yogurt as food model**. Colloid and Interface Science Communications, v. 30, 2019.
- VALLI, L. G.; SOBRINHO, J. A. **Mecanismo de ação do glutamato no sistema nervoso central e a relação com doenças neurodegenerativas**. Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria, v. 18, n. 1, p. 58-67, 2014.
- WARD, N. I. **Assessment of chemical factors in relation to child hyperactivity**. Journal of Nutritional & Environmental Medicine, v. 7, p. 333-342, 1997.
- WILLIAMS, J.; ODUM, J.; LEWIS, R. W.; BRADY, A. M. **The oral administration of Polysorbate 80 to the immature female rat does not increase uterine weight**. Toxicology Letters, v. 91, n. 1, p. 19-24, 1997
- WONG, D. V. T.; FERREIRA, J. R. O.; FONTELES, M. M. F.; VIANA, G. S. B.; SOUZA, F. C. D.; VASCONCELOS, S. M. M. **Álcool e neurodesenvolvimento: aspectos genéticos e farmacológicos**. Revista Eletrônica de Farmácia, v. 5, n. 1, p. 8-23, 2008.
- YADAV, A. K.; KUMAR, A.; DAS, M.; TRIPATHI, A. M. **Sodium benzoate, a food preservative, affects**

the functional and activation status of splenocytes at non cytotoxic dose. Food and Chemical Toxicology, v. 88, p. 40-47, 2016.

ZHANG, J.; LI, Z.; QIE, M.; ZHENG, R.; SHETTY, J.; WANG, J. Sodium fluoride and sulfur dioxide affected male reproduction by disturbing blood-testis barrier in mice. Food and Chemical Toxicology, v. 94, p. 103-111, 2016.

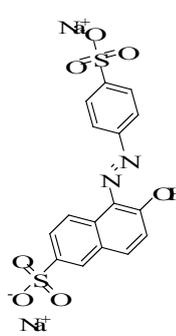
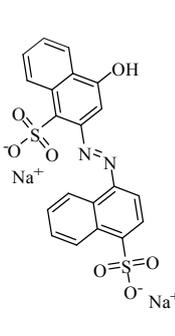
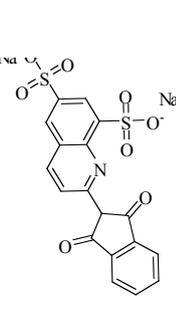
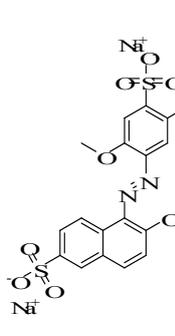
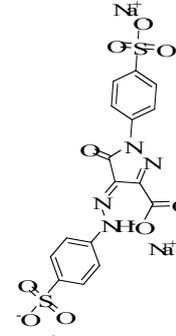
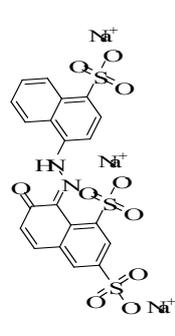
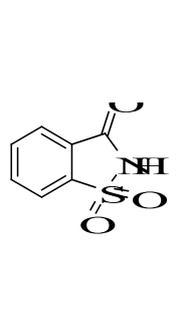
Nomeclatura Usual	Amarelo crepúsculo	Carmoisina	Amarelo de quinoleína	Vermelho 40	Tartrazina	Ponceau 4R	Sacarina
<b>Estrutura molecular</b>							
<b>Nomeclatura IUPAC</b>	2-hidróxi-(4-sulfonatofenilazo) naftaleno-6-sulfonato	Sal dissódio-4-hidróxi-3-[(4-sulfo-1-naftalenil)azo]-1-naftaleno-1-sulfonato	sodium 2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)quinoline-6,8-disulfonate	Sal dissódio-6-hidróxi-5-[(2-metóxi-5-metil-4-sulfofenil)azo]-2-napftaleno sulfonato	Sal trissódio-4,5-dihidro-5-oxo-1-(4-sulfofenil)-4-[4-sulfofenilazo]-1H-pirazol-3-carboxilato	Sal trissódio-(1-(4-sulfo-1-naftilazo)-2-naftol-6,8-disulfonato)	1,2-benzisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> Na <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> Na <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>9</sub> NNa <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> Na <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> Na <sub>3</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> Na <sub>3</sub> O <sub>10</sub> S <sub>3</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>3</sub> S
<b>Massa molar</b>	452,33 g/mol	502, 44 g/mol	477,37 g/mol	496,42 g/mol	534,3 g/mol	604,48 g/mol	183,18 g/mol
<b>Absorção máxima</b>	λmx. = 480 nm	λmax. = 515nm	λmax. = 435 nm	λmax. = 502nm	λmax. = 426nm	λmax. = 505nm	λmax. = 254nm
<b>IDA (mg/kg de peso corporal)</b>	0 – 2,5	0 – 4,0	0 – 10	0 – 7	0 – 7,5	0 – 4	0 – 2,5
<b>Solubilidade em água</b>	19 g/100 mL a 25 °C	5-10 g/100 mL a 19 °C	4 g/100 mL a 25 °C	22 g/100 mL a 25 °C	20 g/100 mL a 25 °C	25 g/100 mL a 25 °C	0,345 g/100 mL a 25 °C
<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg peso corporal)</b>	>10000 (rato, oral)	> 10000 (rato, oral)	2000 (rato, oral)	> 10000 (rato, oral)	> 6000 (rato, oral)	> 8000 (rato, oral)	14200 (rato, oral)
<b>Outros nomes</b>	Amarelo alaranjado S, Amarelo FD&C 6, C.I. 15985 e E110.	Azorrubina, Vermelho para alimentos 3, Vermelho ácido 14, C.I. 14720 e E122.	Amarelo D&C No. 10, Amarelo ácido 3, Amarelo quinidina KT, Amarelo Japão 203, C.I. 47005 e E104.	Vermelho Allura, Vermelho Alimento 17, C.I. 16035, Vermelho FD&C e E129.	Amarelo alimentar 4, Amarelo FD&C No. 5, E102.	Vermelho Ponceau 4R, Vermelho 2, New Coccine, Vermelho Alimentar 7 e Vermelho Alimentar 102, E124.	Sacarina sódica, sal de sódio orto-sulfo-benzóico amido diidratado.

Tabela 2 - Estrutura molecular e propriedades físicas e químicas de alguns aditivos alimentares.

DL<sub>50</sub> =Dose Letal Média; IDA = Ingestão Diária Aceitável.

 **Atena**  
Editora

**2 0 2 0**