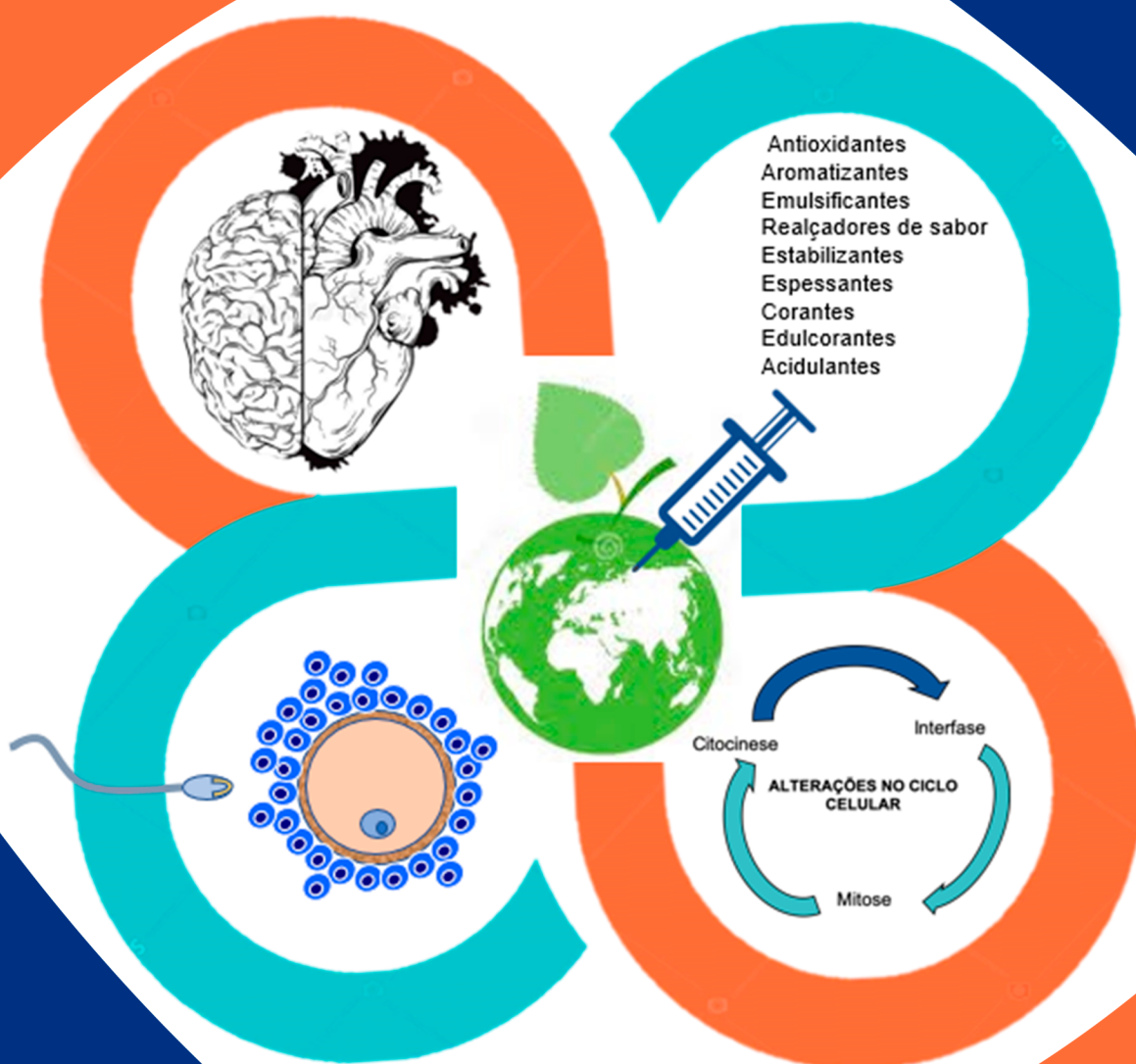


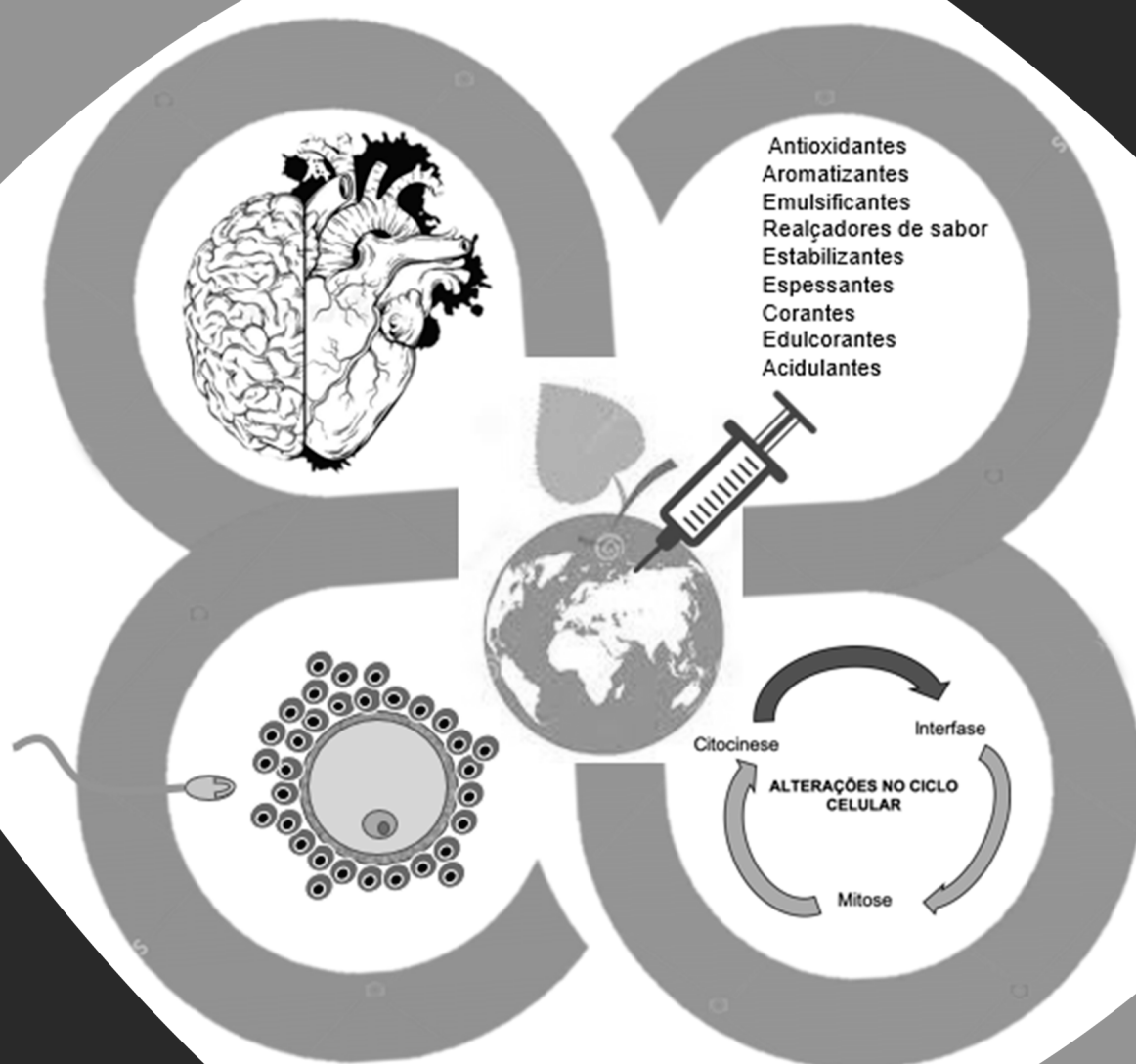
# Aspectos Translacionais da Toxicodinâmica de Aditivos Alimentares

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:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice

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

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

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

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

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

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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-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>

## MECANISMOS DE INSTABILIDADE GENÔMICA

*Data de aceite: 14/02/2020*

### **Ana Amélia de Carvalho Melo Cavalcante**

Programas de Pós-Graduações em Ciências Farmacêuticas e Biotecnologia, Laboratório de Pesquisa em Genética Toxicológica, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI.  
anameliamelocavalcante@gmail.com

### **Antônia Maria das Graças Lopes Citó**

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

### **Maria das Graças Freire de Medeiros**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI.

### **Márcia Fernanda Correia Jardim Paz**

Programas de Pós-Graduações em Ciências Farmacêuticas e Biotecnologia. Laboratório de Pesquisa em Genética Toxicológica, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI.

### **Maria dos Remédios Mendes Brito**

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Laboratório de Pesquisa em Genética Toxicológica, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI.

### **Kátia da Conceição Machado**

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

### **Ranyelison Silva Machado**

Departamento de Biofísica e Fisiologia,

Laboratório de Cancerologia Experimental, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI.

### **Maria Luisa Lima Barreto do Nascimento**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Pesquisa em Genética Toxicológica, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI.

### **Ag-Anne Pereira Melo de Menezes**

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Laboratório de Pesquisa em Genética Toxicológica, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI.

### **Antonielly Campinho dos Reis**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Laboratório de Pesquisa em Genética Toxicológica, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI.

### **João Marcelo de Castro e Sousa**

Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Programas de Pós-Graduações em Ciências Farmacêuticas e Biotecnologia, Laboratório de Pesquisa em Genética Toxicológica, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI.

**RESUMO:** No Brasil, as regras que regem o uso de aditivos alimentares são controladas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com base nos referenciais internacionais, como o Codex Alimentarius, a União Europeia e, complementarmente, a

Agência de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos. Esses aditivos químicos suscitam uma série de dúvidas quanto a sua citotoxicidade, mutagenicidade e, principalmente, sua relação com a carcinogenicidade. Diante disso, este capítulo relata sobre os possíveis efeitos toxicogênicos a nível celular causados por aditivos alimentares tais como corantes, flavorizantes, antimicrobianos, edulcorantes e antioxidantes. Os estudos mostraram que os corantes alimentares estão relacionados com toxicidade e citotoxicidade em humanos e animais. Os flavorizantes, como exemplo, o glutamato monossódico, induzem hiperplasias em células eucarióticas, neurotoxicidade e hepatotoxicidade, além de fragmentações de DNA e morte celular. Compostos como hidroxitolueno, hidroxianisole, ácido ascórbico e nitrato de sódio, representantes dos antimicrobianos/conservantes mostraram efeitos genotóxicos em diversos bioensaios toxicogênicos, com destaque para o nitrato de sódio e sua potencialidade carcinogênica em células gastrointestinais. Os edulcorantes/adoçantes alimentares também apresentam capacidade genotóxica e carcinogênica. Sacarina, aspartame, ciclamato e acesulfame K revelaram citotoxicidade. Em altas doses, antioxidantes induzem alterações estomacais, citotoxicidade e aberrações cromossômicas. Portanto, a utilização de aditivos alimentares deve ser melhor avaliada, considerando o potencial toxicogênico dos compostos químicos devido ao alto consumo e capacidade indutora de instabilidade genética em células eucarióticas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Segurança alimentar. Genotoxicidade. Carcinogênese. Danos ao DNA.

### MECHANISMS OF GENOMIC INSTABILITY

**ABSTRACT:** In Brazil, the rules governing the use of food additives are controlled by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) based on international standards such as Codex Alimentarius, European Union and United States Food and Drug Administration agency. These chemical additives raise a number of doubts regarding their cytotoxicity, mutagenicity and especially their relationship with carcinogenicity. In light of this, this chapter describes the possible toxicogenic effects at the cellular level caused by food additives such as colorants, flavorings, antimicrobials, sweeteners, and antioxidants. Studies have shown that the food colors are related to toxicity and cytotoxicity in humans and animals. Flavorants, such as monosodium glutamate, induce eukaryotic cell hyperplasia, neurotoxicity and hepatotoxicity, and induce DNA fragmentation and cell death. Compounds as hydroxytoluene, hydroxyanisole, ascorbic acid and sodium nitrate, representatives of antimicrobials/preservative, showed genotoxic effects in several toxicogenetic bioassays, especially sodium nitrate which revealed carcinogenic potential on gastrointestinal cells. Sweeteners or food sweeteners also have displayed genotoxic and carcinogenic capacity. Saccharin, aspartame, cyclamate, and acesulfame K have demonstrated cytotoxicity. Antioxidants induce, in higher doses, stomach changes, cytotoxicity and chromosomal aberrations.

The, use of food additives must be better evaluated, considering the toxicogenetic potential of the chemical compounds due to high consumption and capacity for genetic instability in eukaryotic cells.

**KEYWORDS:** Food safety. Genotoxicity. Carcinogenesis. DNA damages.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os aditivos alimentares, do ponto de vista tecnológico, apresentam grande importância no desenvolvimento. Contudo, o uso indiscriminado de aditivos tem levantado diversos questionamentos quanto à saúde dos consumidores. A população, de modo geral, a cada dia tem tido mais cautela sobre a segurança alimentar, e os aditivos alimentares estão entre os que requerem mais atenção (VARELA; FISZMAN, 2013).

A toxicologia de alimentos como a ciência que estuda a natureza, fontes e formação de substâncias tóxicas encontradas em alimentos, incluindo a verificação de efeitos nocivos e o estabelecimento de limites de segurança para a ingestão de determinados componentes tem importância para a saúde humana (TORRES; MACHADO, 2001). A genotoxicidade é uma das áreas da genética que estudam os processos que alteram a base genética da vida, seja em sua estrutura físico-química, como o DNA, processo este classificado como mutagênese; ou seja, na alteração do determinismo genético celular ou orgânico, identificados, respectivamente, como carcinogênese e teratogênese (ERDTMANN; HENRIQUES, 2003; BORTOLOTTI, 2007).

As células, especialmente as eucarióticas, são constantemente confrontadas pela ação de agentes químicos endógenos e exógenos, bem como por agentes físicos. A genotoxicidade ao material genético trata da interação com o DNA, bem como por outros caminhos celulares, podendo ocasionar aductos, quebras de fitas, mutações de ponto e aberrações estruturais e numéricas aos cromossomos. Esses eventos podem iniciar o desenvolvimento do câncer e ocasionar impactos na fertilidade e em doenças hereditárias (SINGH et al., 2009; BAUMSTARK-KHAN et al., 2010; GUNASEKARANA et al., 2015). Podem, ainda, serem responsáveis por modificações genômicas levando a alterações genéticas e/ou mutações que envolvem variações no ciclo mitótico, comprometimento na fidelidade de replicação, sensibilidade a lesões no DNA (**Figura 1**), bem como os mecanismos de respostas celulares a esses danos, tais como indução de mutações e câncer (SKONECZNA et al., 2015).

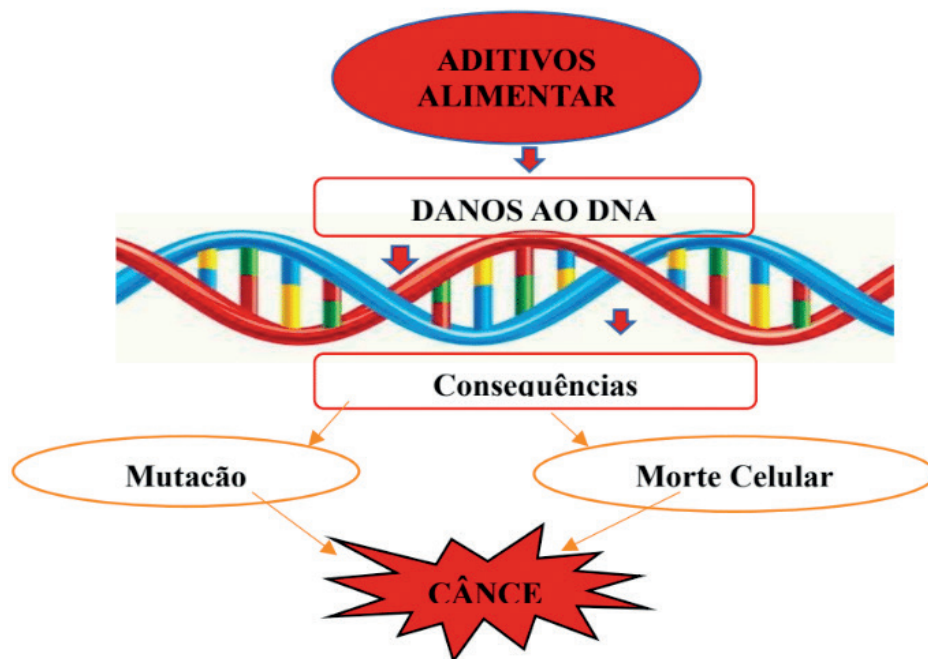
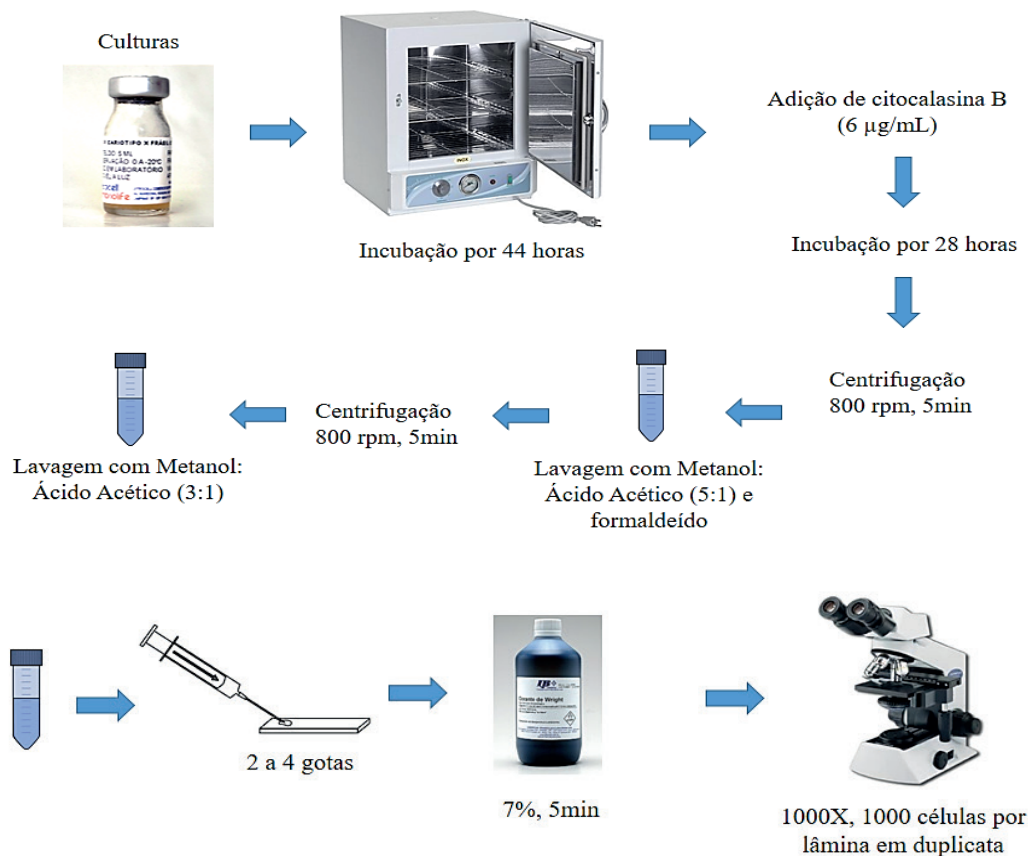


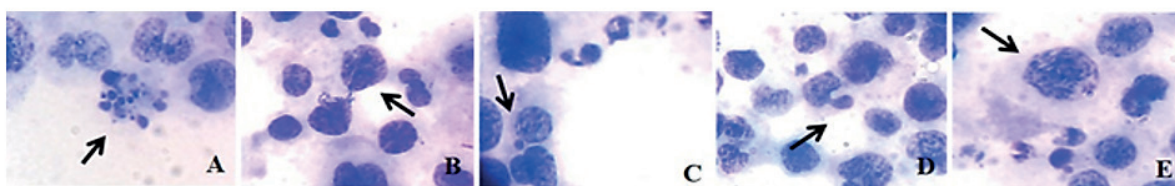
Figura 1 - Consequências dos aditivos alimentares ao material genético.

Os primeiros testes de mutagenicidade e carcinogenicidade, empregando corantes para alimentos, ocorreram no início do século passado quando Fischer verificou o efeito carcinogênico do corante vermelho escarlate (LEDERER, 1990). Desde então, vários outros corantes têm sido testados. Em alguns estudos foi encontrada ação mutagênica e carcinogênica e seu uso passou ser restrito ou proibido (COMBES et al., 1982; CHUNG; CERNIGLIA, 1992; GIRI et al., 1992). Diversos estudos nacionais e internacionais também apontam que os testes para detecção de genotoxicidade apresentam correlações positivas para carcinogenicidade. O Ensaio Cometa e o Teste de Micronúcleos são indicados na avaliação de genotoxicidade e mutagenicidade, especialmente de forma associada (KANG et al., 2013).

A aplicação do Teste de Micronúcleos (**Figura 2**) tem importância toxicológica devido ao seu potencial em detectar efeitos clastogênicos e/ou aneugênicos, assim como problemas epigenéticos; e, especialmente, por ser um teste preditivo para mutagênese e câncer (FARIA; BRAGA, 2015). Os micronúcleos são formados por fragmentos de cromossomos e/ou por perdas de cromossomos inteiros durante o ciclo celular e podem ser avaliados *in vivo* e *in vitro* (SCOTT; EVANS, 1967).



Parâmetros avaliados:



Frequência de apoptoses (A), pontes nucleoplasmáticas (B), micronúcleos (C), brotos nucleares (D) e necroses (E)

Figura 2 - Etapas básicas para avaliação de micronúcleos em culturas biológicas pelo teste de Micronúcleos com Bloqueio de Citocinese.

O Ensaio Cometa (**Figura 3**) vem sendo aplicado na medicina em estudos de biomonitoramento de patogêneses, incluindo as doenças crônicas, predição de tumores e doenças neurodegenerativas, bem como na avaliação dos níveis de danos e mecanismos de reparo de DNA (GUNASEKARANA et al., 2015). Cabe enfatizar que estudos de genotoxicidade são importantes para determinar agentes que podem perturbar o material genético causando mutações genéticas ou cromossômicas. Em geral, os resultados do teste de genotoxicidade são, usualmente, tomados como indicadores de efeitos mutagênicos (ADEYEMO; FARINMADE, 2013).



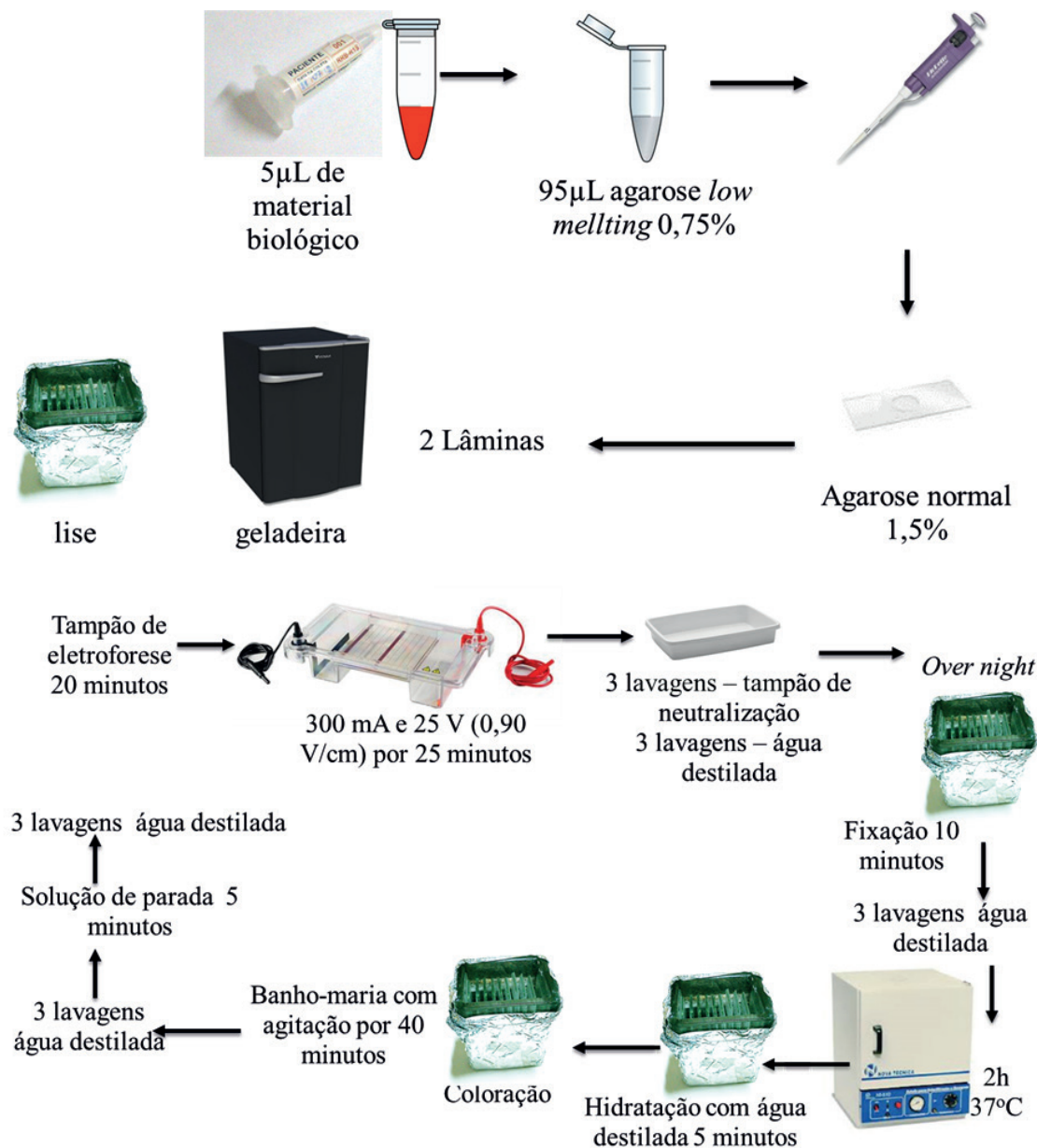


Figura 3 - Etapas básicas para avaliação de danos ao DNA em culturas biológicas pelo Ensaio Cometa.

As análises para detecção de danos ao material genético, geralmente, são realizadas com aplicação de diversos testes não clínicos, em estudos *in vitro* e *in vivo*, a exemplo do teste em *Salmonella typhimurium* (teste de AMES), Ensaio Cometa, micronúcleos, *Allium cepa*, aberrações cromossômicas e mutações de genes em roedores (AHN et al., 2009). Na avaliação de citotoxicidade, o teste com *Artemia salina*, um microcrustáceo, pode trazer respostas na detecção de estresses celulares extrapoláveis, embora em nível limitado, às populações humanas (GAJARDO; BEARDMORE, 2012).

De acordo com dados da ACS (*American Chemical Society*), existem no mundo mais de 11 milhões de substâncias químicas e, aproximadamente, 80 mil estão na indústria alimentícia, farmacêutica ou de uso doméstico. Este fato constata a enorme possibilidade de exposição do homem a produtos químicos, em casa,

no lazer ou até mesmo no ambiente de trabalho uma vez que não há substância química desprovida de toxicidade. Para que uma substância química se torne danosa à saúde, é necessário haver contato com o organismo. As formas de absorção são basicamente três: digestiva, respiratória e cutânea (PIMENTEL et al., 2006). Existem cerca de 25 mil aditivos alimentares sendo usado em todo planeta. E um grande número de estudos tem indicado que o consumo de quantidades excessivas de aditivos sintéticos pode causar reações adversas respiratórias, neurológicas, gastrointestinais e dermatológicas. Por esses motivos, o *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA) tem se reunido, anualmente, (desde 1956), para avaliar a segurança dos aditivos alimentares, atualizar e estabelecer as normas de segurança dos aditivos (WU et al., 2013).

A identificação de químicos genotóxicos é importante para a saúde humana. Para tanto, é necessário à aplicação de uma bateria de testes, dos quais, o Teste de Micronúcleos assume importância para detectar agentes mutagênicos. As diferentes alterações, que são responsáveis para a instabilidade genômica, exercem papel importante para a carcinogenicidade (JEFFORD; IRMINGER-FINGER, 2006). Compostos químicos que são positivos nos testes citados anteriormente são diretamente reativos ao DNA, levando a mutações, como por exemplo, substituições de pares de bases, o que indica que são, potencialmente, causadores de câncer (KITAGAWA et al., 2015). Considerados como químicos e/ou misturas químicas, os aditivos alimentares vêm despertando atenção sobre os seus efeitos em relação a várias doenças humanas tais como as hepáticas, nefríticas, câncer e conseqüentemente seu potencial mutagênico (TURKOGLU, 2007; DEMIR et al., 2008).

Estudos em raízes de *Brassica campestris L.* apontam que os aditivos sintéticos induzem *endopoint*, reduzem a frequência de divisão celular, como também alterações cromossômicas, formação de micronúcleos em dose dependente, podendo causar impactos citotóxicos e genotóxicos para a saúde humana, devendo ser avaliados para a segurança do uso (DWIVEDI; KUMAR, 2015). Assim, no presente capítulo, serão caracterizados os efeitos genotóxicos/mutagênicos e os mecanismos de instabilidade genômica dos aditivos alimentares, considerados como flavorizantes, corantes, edulcorantes, antimicrobianos e antioxidantes.

## 2 | GENOTOXICIDADE/MUTAGENICIDADE DE ADITIVOS ALIMENTARES

### 2.1 Efeitos genotóxicos/mutagênicos de aditivos alimentares considerados como corantes e flavorizantes

Existem interesses dos pesquisadores em relação aos corantes naturais e sintéticos devido os riscos de toxicidade, citotoxicidade e de genotoxicidade que apresentaram resultados positivos em testes toxicogenéticos (SARIKAYA et al., 2012; CAROCHO et al., 2014; KUS; EROGLU, 2015). Para que se determinem possíveis efeitos nocivos de algum aditivo alimentar ou dos seus derivados, é necessário que o aditivo seja submetido a uma avaliação e ensaios de toxicidade adequados. Todos os aditivos alimentares devem ser mantidos em observação permanente e avaliados para verificar condições de utilização e quaisquer novos dados científicos sempre que houver necessidade (BAPTISTA; VENÂNCIO, 2003). Deve haver uma preocupação maior no que se refere aos riscos à saúde provocados pela ingestão destas substâncias. Dentre os aditivos utilizados no processamento de alimentos, os corantes são os mais genotóxicos (SASAKI et al., 2002).

A utilização de corantes sintéticos é permitida pelo Ministério da Saúde, porém, não se anulam seus efeitos adversos que, embora não sejam divulgados nas embalagens dos produtos, estão disponíveis em artigos científicos. Por exemplo, a eritrosina, corante sintético vermelho, consta como causadora de hipertireoidismo quando consumida em excesso. Também o vermelho *ponceau* pode causar anemia e uma doença renal (glomerulonefrite); enquanto o amarelo tartrazina está associado como causa de insônia em crianças (SILVIA, 2008). O consumo de corantes artificiais pode induzir alterações comportamentais (MCCANN et al., 2007), aumentando a hiperatividade em crianças (SIMON et al., 2017).

Recentemente, diversas agências regulatórias preconizam o controle do uso de aditivos alimentares em relação à toxicidade em alimentos destinados a crianças e jovens (TRASANDE et al., 2018). Estudos relatam que os corantes podem ser citotóxicos, causar danos ao DNA, além de efeitos mutagênicos que, inicialmente, são avaliados com o teste de Ames, com e sem metabolização (YAMADA; HONMA, 2018). Dentre os possíveis efeitos tóxicos que estes corantes podem causar em humanos e animais, destacam-se: reação anafilática, broncoconstrição, asma, bronquite, urticária, prurido, tumores na tireoide, dentre outros. Além disso, os corantes artificiais podem apresentar níveis elevados de metais pesados, o que agravaria os riscos dessas substâncias ao organismo (SOUZA, 2015). O estearato de magnésio é um ácido considerado como tóxico em uma bateria de testes, podendo induzir aberrações cromossômicas e micronúcleos em células CHL/IU de *hamster* com e sem ativação metabólica (HOBBS et al., 2017).

Os compostos flavorizantes, usados em alimentos e bebidas, a exemplo do 2-[3-(2,3-dimethoxipenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il) tio) metil) piridina (S3643; CAS 902136-79-2), que produz metabólitos oxidativos como o S3643-sulfóxido e 4-hidroxi-S3643. Entretanto, não induzem efeitos mutagênicos e clastogênicos em ratos; e micronúcleos em células CHO-WBL, como também não apresentaram efeitos adversos na dose de 100 mg/kg/dia em ratos, durante 90 dias consecutivos (KARANEWSKY et al., 2016), devido sua rápida eliminação quando administrado via endovenosa em ratos (JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES, 2011).

No entanto, o glutamato monossódico (ácido glutâmico) (**Figura 4**) é um flavorizante usado como aditivo alimentar que pode causar alterações histológicas na glândula tireoide, tais como hiperplasias, núcleos picnóticos em células interfoliculares, bem como vacúolos em mitocôndrias (KHALAF; ARAFAT, 2015). Estudos também apontam que o glutamato monossódico é neurotóxico (OLNEY; SHARPE, 1969), hepatotóxico (ORTIZ et al., 2006) e pode causar alterações hematológicas (IAMSAARD et al., 2014). Cabe enfatizar que pode induzir estresse oxidativo e nefrotoxicidade (AFEEFY et al., 2012), fragmentação de DNA, apoptoses, aumento de citocromo c, desregulação da proteína Bcl-2 e outros reguladores de apoptoses (BANU et al., 2011).

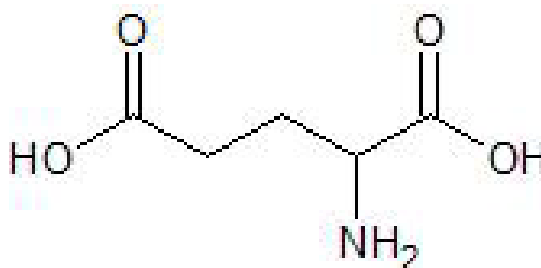


Figura 4 - Estrutura do ácido glutâmico.

Ademais, outros flavorizantes já foram relatados em publicações científicas como citotóxicos e mutagênicos. Moura et al., (2016) relata em seus estudos a citotoxicidade de dois aromatizantes alimentares sintéticos, idênticos aos naturais, de sabores Queijo e Queijo *Cheddar*. Os mesmos são amplamente utilizados na indústria alimentar em refeições congeladas, bolachas, *snacks* e pães, e amplamente consumidos pela população. Marques et al. (2015) avaliaram a citotoxicidade e mutagenicidade dos aromatizantes alimentares de Morango, Leite Condensado e Chocolate, idênticos aos naturais, isolados e combinados, utilizando células meristemáticas de raízes de *A. cepa*. Este estudo, os autores observaram efeitos citotóxicos do uso combinado desses aditivos, porém sem efeitos mutagênicos significantes.

Além desses estudos, o estudo de Sales et al. (2018) avaliaram a citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade de aromatizantes alimentares sintéticos idênticos ao natural, de maracujá e morango, e artificiais, de baunilha, chocolate, tutti-frutti e biscoito, nas doses 0,5; 1,0; 2,0; 5,0 e 10,0 mL/Kg em camundongos. Os animais tratados com 2,0; 5,0 e 10,0 mL/Kg dos aromatizantes de chocolate, morango e biscoito, e 5,0 e 10,0 mL/Kg dos aromatizantes de baunilha e maracujá vieram a óbito no quinto e sexto dia de experimento, respectivamente. As doses 0,5 e 1,0 mL/Kg dos seis aditivos reduziram significativamente a eritropoiese do tecido analisado. Ainda, os tratamentos 0,5 e 1,0 mL/kg de chocolate, e 1,0 mL/Kg de morango e biscoito induziram a formação de micronúcleos aos eritrócitos de medula em frequência significativa. Portanto, nas condições de estudo estabelecidas, os seis microingredientes analisados foram citotóxicos e genotóxicos, e os aditivos de morango, chocolate e biscoito também foram mutagênicos em pelo menos uma das doses avaliadas.

## 2.2 Efeitos genotóxicos/mutagênicos de aditivos alimentares considerados como antimicrobianos

Os preservativos de alimentos são importantes para prevenir a deteriorização dos alimentos por micro-organismos. Entretanto, estudos em meristemas de *Allium cepa* apontam potenciais efeitos citotóxicos por inibição do índice mitótico e alterações cromossômicas do tipo pontes, multipolaridade, c-mitose e morte celular para os compostos hidroxitoluenos (100 ppm), hidroxianisoles (1500 ppm), ácido ascórbico (**Figura 5**) (2000 ppm), propil galato (2500 ppm) e nitrato de sódio (2500 ppm) (PANDEY et al., 2014). Outros estudos apontam que os nitratos e nitritos podem reagir com aminas endógenas e formar compostos mutagênicos e carcinogênicos como as nitrosaminas.

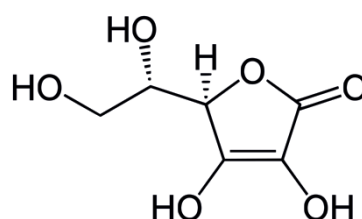


Figura 5 - Estrutura química do ácido ascórbico.

Existem relatos de que diversos aditivos podem induzir inibição de índices mitóticos e alterações cromossômicas (TURKOGLU, 2007). Os nitratos, em altas doses, podem ser carcinogênicos pela indução de tumores nasais e leucemias por mecanismos associados à instabilidade cromossômica evidenciada em crianças

(PRESTON-MARTIN et al., 1982; DUSDIEKER et al., 1994; MCCREDIE et al., 1994).

Os preservativos alimentares são usados para evitar oxidação dos alimentos industrializados, a exemplos dos açúcares e sais. Mas, especialmente os aditivos antimicrobianos, são relatados como genotóxicos em diversos sistemas de estudos, a exemplo do nitrato de sódio que induz danos ao DNA (LUCA et al., 1987). O ácido benzoico (**Figura 6**) é comumente usado como antimicrobiano para preservação dos alimentos, tais como sucos, margarinas, biscoitos e sorvetes (SARIKAYA; SOLAK, 2003), mas é conhecido por causar genotoxicidade (PANDIR, 2016).

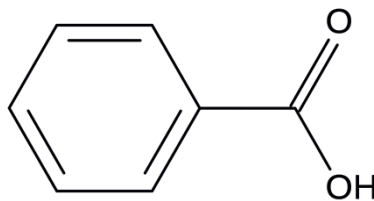


Figura 6 - Estrutura química do ácido benzoico.

### 2.3 Efeitos adversos e genotóxicos/mutagênicos de aditivos alimentares considerados como edulcorantes

Os açúcares em alimentos causam diversos efeitos à saúde humana, especialmente às crianças, com interferências nas funções hepáticas e estresse oxidativo, redução de glutathione, além de peroxidação lipídica. Estudos em ratos também apontam que a sacarina pode produzir alterações hepáticas (AMIN; ALMUZAFAR, 2015). O aspartano, um dipeptídeo sintético, é o adoçante mais usado em drinques e bebidas. Estudos apontam seus riscos para a genotoxicidade e carcinogenicidade em humanos (YILMAZ; UÇAR, 2014). Cabe mencionar que o seu uso pode causar desequilíbrio entre o *status* antioxidante/pró-oxidante no cérebro por mecanismos dependente do sistema glutathione (ABHILASH et al., 2013).

Um dos metabólitos do aspartano é a fenilalanina, que tem efeitos mutagênicos demonstrados em *Escherichia coli* K012 uvrB (SARGENTINI; SMITH, 1986), como também citotóxicos por inibir divisão celular em concentração dose dependente (RENCUZOGULLARI et al., 2001). Estudos também relatam efeitos genotóxicos/mutagênicos para o aspartano (455, 500 e 1.000 mg/kg em animais, por danos ao DNA (KASHANIAN et al., 2013), alterações cromossômicas e micronúcleos (KAMATH et al., 2010; ABD ELFATAH et al., 2012).

A composição exata dos edulcorantes em rótulos não é descrita com precisão e nem as quantidades pela indústria de alimentos processados. No entanto, os efeitos tóxicos e nocivos são fornecidos por estudos experimentais em animais.



Os edulcorantes, apesar de liberados para uso, suscitam uma série de dúvidas quanto aos seus potenciais efeitos citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos (GARCÍA-ALMEIDA et al., 2013). Trabalhos com estes resultados positivos para a genotoxicidade são relevantes, uma vez que a genotoxicidade, em muitos casos, está relacionada com a carcinogenicidade.

O aspartame (APM) também é um adoçante artificial muito utilizado e é adicionado a uma grande variedade de alimentos, bebidas, medicamentos e produtos de higiene. A produção de espécies reativas de oxigênio (ERO's) foi observada, em células endoteliais, após o tratamento com APM, que foi associado a uma citotoxicidade celular discreta. O APM também aumenta os níveis do mediador inflamatório IL-6 e VEGF (ALLEVA et al., 2011). Os efeitos genotóxicos do adoçante de baixa caloria aspartame (ASP), que é um derivado dipeptídico, foi investigado usando o teste de Aberração Cromossômica (AC) em culturas de linfócitos humanos.

As AC foram induzidas por ASP em todas as concentrações (500, 1000 e 2000 mcg / ml), diminuiu o índice de replicação (IR) na concentração mais alta, diminuiu o índice mitótico (IM) em todas as concentrações e induziu micronúcleos apenas nas concentrações mais altas (RENCUZOGULLARI et al., 2001). Kamath et al. (2010) também investigaram a genotoxicidade do aspartame. Os resultados mostraram um aumento significativo da formação de micronúcleos em células de animais em todas as concentrações testadas (250 mg/kg; 455 mg/kg; 500 mg/kg e 1000 mg/kg), demonstrando um efeito clastogênico.

O aspartame, acessulfame K, ciclamato, sucralose, tagatose e os glicosídeos de esteviol, mostram sinais de toxicidade (CAROCHO; MORALES; FERREIRA, 2017). Em teste com linhagens celulares Caco-2 (células de cólon), HT-29 (células de cólon) e HEK-293 (células de rim), o aspartame, o ciclamato de sódio, o acessulfame de potássio e a sacarina sódica foram citotóxicos e genotóxicos (VAN EYK, 2015). Através do Ensaio cometa, em células de cólon de roedores, comprovou-se que o ciclamato de sódio e a sacarina sódica foram genotóxicos e mutagênicos reduzindo, significativamente, no tecido analisado, a divisão celular (SASAKI et al., 2002).

A genotoxicidade do aspartame também foi confirmada *in vivo* por meio do Teste de Avaliação da Mutação e Recombinação Somáticas (SMART); e *in vitro* por meio do Ensaio Cometa. Os resultados sugerem que o aspartame é um agente genotóxico para as concentrações de 5, 10, 25, 50 e 75 mM (DEMIR et al., 2014). Foi avaliado potencial genotóxico dos três edulcorantes hipocalóricos: aspartame, acessulfame K e sacarina, através do Ensaio cometa em células de medula óssea de camundongos. Danos ao DNA foram aumentados nas células devido a quebras de fitas induzidas pelos adoçantes, demonstrados na extensão da cauda do cometa e no percentual de DNA na cauda. Demonstrando um risco potencial à saúde associado à exposição a esses agentes (BANDYOPADHYAY et al., 2008).

A sacarina sódica aumenta o risco para o desenvolvimento de câncer de bexiga em cerca de 30% (WEIHRAUCH; DIEHL, 2004). Ainda, sacarina de sódio e ciclamato de sódio apresentaram efeitos citotóxicos e mutagênicos (efeito clastogênico com formação de micronúcleos) em células vegetais usando o bioensaio *Allium cepa* e em células do sangue periférico de camundongos, principalmente se houver o uso simultâneo de ambos os adoçantes nas concentrações de 15 e 40 mg/mL, respectivamente (OLIVEIRA et al., 2017).

O maltitol, um adoçante artificial de baixa caloria, foi utilizado em ratas fêmeas, por via intraperitoneal, com concentrações de 1, 2 e 4 g/kg/dia de maltitol, durante os primeiros 7 dias de gestação (primeiro trimestre). O maltitol diminuiu o peso do feto e a dose mais alta (4 g/kg/dia) causou retardo de crescimento (RENCUZOGULLARI et al., 2001). O sorbitol é um poliol utilizado pela indústria alimentar como adoçante, consumida por mulheres, durante a gravidez e no período pós-natal, para evitar ganho de peso excessivo. Também foram avaliados os efeitos da ingestão materna de sorbitol sobre os parâmetros bioquímicos e toxicológicos de lactentes da raça *Wistar* após 14 dias de exposição materna à prole. Os resultados apresentaram aumento dos níveis plasmáticos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e LDL colesterol, além de uma diminuição nos níveis de proteínas, colesterol e glicose na prole. O sorbitol também induziu mielotoxicidade, mielossupressão e causou genotoxicidade de hepatócitos incluindo indução de micronúcleos na prole (CARVALHO et al., 2016).

O esteviol e o esteviosídeo são componentes naturais extraídos da estévia. Em doses elevadas, reduzem a atividade das enzimas catalase (CAT) e superóxido-dismutase (SOD). Além de aumentar níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), sugerindo indução à peroxidação lipídica, resultando em lesões nas membranas celulares. Os níveis de glutathione reduzida (GRH), principal antioxidante não enzimático presente na membrana plasmática, também foram comprometidos pelo esteviol (BANU et al., 2011). No teste de mutação *Forward*, o esteviol induziu o aumento significativo de mutações, com ativação metabólica (MATSUI et al., 1996). Testes de aberrações cromossômicas, utilizando células de *hamster* chinês, demonstraram que o esteviol causou aberrações quando ativado metabolicamente. Nos ensaios de mutação com células CHL, apresentou genotoxicidade. O adoçante sucralose tem ação genotóxica na dose de 2000 mg/kg, induzindo quebras do DNA (SASAKI et al., 2002).

## **2.4 Efeitos adversos e genotóxicos/mutagênicos de aditivos alimentares considerados como antioxidantes**

Alguns aditivos alimentares, tais como a AF-2 (2-[2-furil]-3-[5-nitro-2-furil] acrilamida) que devido a sua toxicidade podem induzir danos ao DNA em bactérias

e em célula humanas, como também mutações em fungos e células de mamíferos, como avaliadas em estudos *in vivo* e em *in vitro* (IARC, 1975, 1983). Os aditivos alimentares considerados como antioxidantes necessitam de estudos toxicológicos, devido seus possíveis efeitos mutagênicos, teratogênicos e carcinogênicos, pois os antioxidantes podem, em altas concentrações, apresentarem efeitos controversos em relação às suas ações antioxidantes. Estudos apontam que o ácido ascórbico, em altas doses, pode induzir alterações cromossômicas e quebra de cromátides (HASEGAWA et al., 1984).

O ácido ascórbico e os nitritos induzem a formação de micronúcleos em camundongos (MUKHERJEE et al., 1988). O palmitato ascórbico (**Figura 7**), derivado sintético do ácido ascórbico, comumente usado na indústria de alimentos, induz citotoxicidade e genotoxicidade em células umbilicais humanas (HUVECs), uma vez que estimula apoptoses devido a fragmentação de DNA, por via de regulação de caspase 3, 9 e regulação do gene Bcl2. Também pode ocasionar necroses. Assim, é considerado como um agente citogenotóxico (SOHRABI et al., 2018).

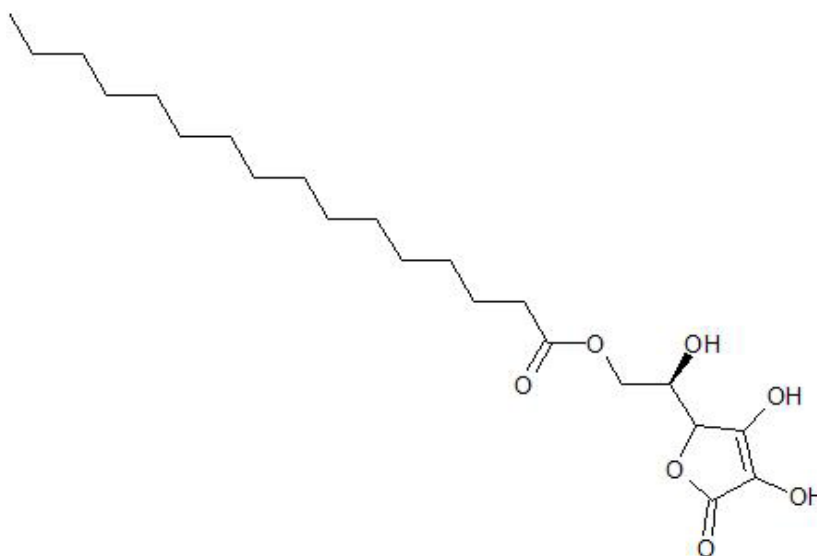


Figura 7 - Estrutura química do palmitato ascórbico.

O hidroxianisol (BHA), hidroxitolueno butilado (HTB), nitrato de sódio (SN), propil galato (PG) (**Figura 8**) e o ácido ascórbico são considerados como antioxidantes. Entretanto, em altas doses, podem ocasionar hemorragias, alterações estomacais e hiperplasias, como também inibem síntese de DNA (SCHNEIDERMAN et al., 1971; SUDHAKAR et al., 2001), além de promoverem bloqueio na fase G2 do ciclo celular (SHAHIN; AMOODI, 1991; RENCUZOGULLARI et al., 2001; GOMURGEN, 2005).

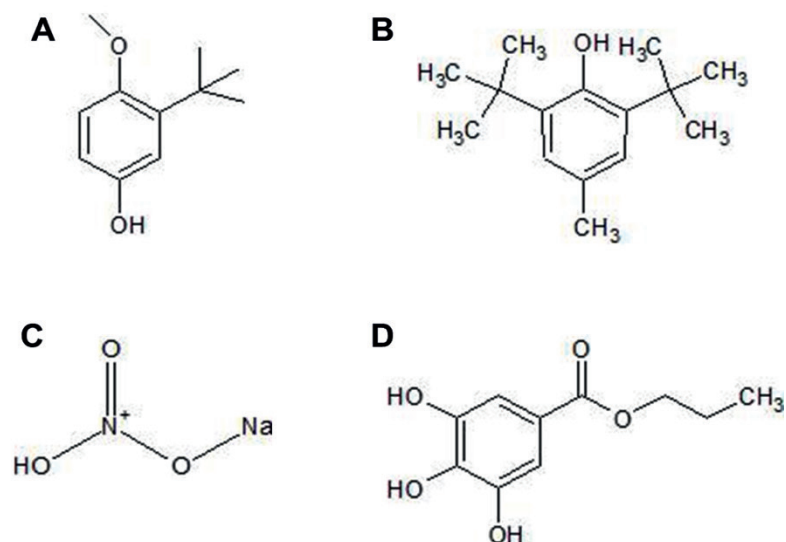


Figura 8 - Estrutura química dos compostos hidroxianisol (A), hidroxitolueno butilado (B), nitrato de sódio (C) e propilgalato (D).

Cabe enfatizar que o hidroxianisol e hidroxitolueno butilado podem induzir citotoxicidade e são considerados carcinogênicos pelo IARC (LESLIE et al., 1978).

O ácido cítrico (**Figura 9**) (100 e 200 µg/mL), considerado como antioxidante, em altas doses, em linfócitos de sangue periférico humano, tem efeitos citotóxicos e reduz o índice mitótico, aberrações cromossômicas e quebra de cromátides irmãs, como também efeitos clastogênicos por indução da formação de micronúcleos (YILMAZ; UÇAR, 2014). Estudos com espermatozoides humanos *in vitro* apontam que o ácido cítrico como genotóxico (PANDIR, 2016).

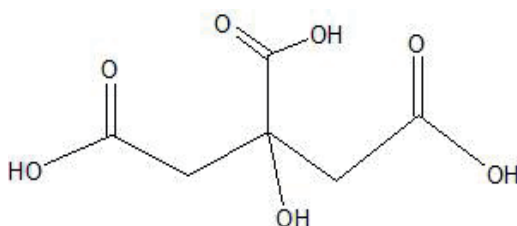


Figura 9 - Estrutura química do ácido cítrico.

### 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos relatos descritos, evidenciamos os riscos toxicológicos, citotóxicos, genotóxicos e carcinogênicos que podem ser induzidos pelos aditivos alimentares. Essas atividades estão relacionadas com efeitos de instabilidade genética e podem comprometer a segurança alimentar, pois a maioria dos alimentos industrializados contém aditivos alimentares. Os flavorizantes e os corantes naturais e sintéticos são considerados como clastogênicos e mutagênicos por induzirem a formação de micronúcleos, aberrações cromossômicas, fragmentação de DNA e apoptoses,

devido aos seus metabólitos oxidativos, como também por interferências em processos de desregulação de proteínas envolvidas em morte celular. Assim, o uso de aditivos alimentares deve ser mais avaliado não somente por seus efeitos adversos, mas especialmente pelos riscos de instabilidade genética e possível carcinogenicidade.

## REFERÊNCIAS

ABD ELFATAH, A. A. M.; GHALY, I. S.; HANAFY, S. M. **Cytotoxic effects of aspartame (diet sweet) on the histological and genetic structures of female albino rats and their offspring.** Pakistan Journal of Biological Sciences, v.15, n.19, p.904-918, 2012.

ABHILASH, M.; SAUGANTH PAUL, M. V.; MATHEWS, V.; VARGHESE, R. H. N. **Long-term consumption of aspartame and brain antioxidant defense status.** Drug and Chemical Toxicology, v.36, n.2, p.135–140, 2013.

ADEYEMO, O.; FARINMADE, A. E. **Genotoxic and cytotoxic effects of food flavor enhancer, monosodium glutamate (MSG) using *Allium cepa* assay.** African Journal of Biotechnology, v.12, n.13, p.1459-1466, 2013.

AFFEEFY, A. A.; MAHMOUD, M. S.; ARAFA, M. A. **Effect of Honey on Monosodium Glutamate Induced Nephrotoxicity (Histological and Electron Microscopic Studies).** Journal of American Science, v.8, n.1, p.146-156, 2012.

AHN, S. H.; KEOGH, M. C.; BURATOWSKI, S. **Ctk1 promotes dissociation of basal transcription factors from elongating RNA polymerase II.** EMBO Journal, v.28, n.3, p.205-212, 2009.

ALLEVA, R.; BORGHI, B.; SANTARELLI, L.; STRAFELLA, E.; CARBONARI, D.; BRACCI, M.; TOMASETTI, M. **In vitro effect of aspartame in angiogenesis induction.** Toxicology in Vitro, v.25, n.1, p.286-293, 2011.

AMIN, K. A.; ALMUZAFAR, H. M. **Alterations in lipid profile, oxidative stress and hepatic function in rat fed with saccharin and methyl-salicylates.** International Journal of Clinical and Experimental Medicine, v.8, n.4, p.6133-6144, 2015.

BANDYOPADHYAY, A.; GHOSHAL, S.; MUKHERJEE, A. **Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin.** Drug and chemical toxicology, v.4, n.31, p.447-457, 2008.

BANU, S. K.; STANLEY, J. A.; LEE, J.; STEPHEN, S. D.; AROSH, J. A.; HOYER, P. B.; BURGHARDT, R. C. **Hexavalent chromium-induced apoptosis of granulosa cells involves selective sub-cellular translocation of Bcl-2 members, ERK1/2 and p53.** Toxicology and Applied Pharmacology, v.251, n.3, p.253-266, 2011.

BAPTISTA, P.; VENÂNCIO, A. **Os perigos para a segurança alimentar o processamento de alimentos.** Guimarães: Forvisão – Consultoria em Formação Integrada, 2003. 109p.

BAUMSTARK-KHAN, C.; HELLWEG, C. E.; REITZ, G. **Cytotoxicity and genotoxicity reporter systems based on the use of mammalian cells.** Advances in Biochemical Engineering / Biotechnology, v.118, p.113-151, 2010.

BORTOLOTTI, T. **Avaliação da atividade tóxica e genotóxica de percolados do aterro sanitário municipal de Sombrio, Santa Catarina, utilizando *Artemia sp.* e *Allium cepa L.*** Criciúma, 2007, p. 76. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação), Universidade do Extremo Sul Catarinense (SC).

- CAROCHO, M.; BARREIRO, M. F.; MORALES, P.; FERREIRA, I. C. F. R. **Adding molecules to food, pros and cons: A review on synthetic and natural food additives.** Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, v.13, n.4, p.377-399, 2014.
- CAROCHO, M.; MORALES, P.; FERREIRA, C. F. R. **Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come.** Food and Chemical Toxicology, v.107, p.302-317, 2017.
- CARVALHO, F. R. S.; MOURA, A. G.; RODRIGUES, G. F.; NUNES, N. M. F.; LIMA, D. J. B.; PESSOA, C.; COSTA, M. P.; FERREIRA, P. M. P.; PERON, A. P. **Are salty liquid food flavorings *in vitro* antitumor substances?** Anais da Academia Brasileira de Ciências, v.88, n.3, p.1419-1430, 2016.
- CHUNG, K. T.; CERNIGLIA, C. E. **Mutagenicity of azo dyes: structure-activity relationships.** Mutation Research, v.277, n.3, p.201-220, 1992.
- COMBES, R. D.; HAVELAND-SMITH, R. B. **A review of the genotoxicity of food drug and cosmetic colours and other azo, triphenylmethene and xanthenes dyes.** Mutation Research, v.98, n.2, p.101-248, 1982.
- DEMIR, E.; KOCAOGLU, S.; KAYA, B. **Genotoxicity testing of four benzyl derivatives in the *Drosophila* wing spot test.** Food and Chemical Toxicology, v.46, p1034–1041, 2008.
- DEMIR, E.; TURNA, F.; AKSAKAL, S.; KAYA, B.; MARCOS, R. **Genotoxicity of different sweeteners in *Drosophila*.** Fresenius Environmental Bulletin, v.23, n.12, p.3426- 3432, 2014.
- DUSDIEKER, L. B.; GETCHELL, J. P.; LIARAKOS, T. M.; HAUSLER, W. J.; DUNGY, C. I. **Nitrate in baby foods, adding to the nitrate mosaic.** Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, v.148, n.5, p.490-494, 1994.
- DWIVEDI, K.; KUMAR, G. **Genetic Damage Induced by a Food Coloring Dye (Sunset Yellow) on Meristematic Cells of *Brassica campestris* L.** Journal of Environmental and Public Health, v.1, n.1, p.1-5, 2015.
- ERDTMANN, B.; HENRIQUES, J. A. P. **A genotoxicidade nossa de todos os dias.** Porto Alegre: Alcance, 2003. 424p.
- FARIA, L. E. M.; BRAGA, J. R. M. **Aplicação do teste de micronúcleo para avaliação de potencial genotóxico em epitélio oral de estudantes universitários.** Revista Eletrônica Atualiza Saúde, v.1, n.1, p.36-41, 2015.
- GAJARDO, G. M.; BEARDMORE, J. A. **The brine shrimp *Artemia*: adapted to critical life conditions.** Frontiers in Physiology, v.3, p.1-8, 2012.
- GARCÍA-ALMEIDA, J. M.; FDEZ, G. M. C.; ALEMÁN, J. G. **Una visión global y actual de los edulcorantes: aspectos de regulación.** Nutrición hospitalaria, v.28, n.4, p.17-31, 2013.
- GIRI, A. K.; SIVAM, S. S.; KHAN, K. A.; SETHI, N. **Sister chromatid exchange and chromosome aberrations in mice after *in vivo* exposure of green S – a food colorant.** Environmental and Molecular Mutagenesis, v.19, n.3, p.223-226, 1992.
- GOMURGEN, A. N. **Cytological effect of the potassium metabisulphite and potassium nitrate food preservative on root tips of *Allium cepa* L.** Cytologia, v.70, n.2, p.119–128, 2005.
- GUNASEKARANA, V.; RAJ, G. V.; CHAND, P. **A comprehensive review on clinical applications of comet assay.** Journal of Clinical and Diagnostic Research, v.9, n.3, p.1-5, 2015.



HASEGAWA, M. M.; NISHI, Y.; OHKAWA, Y.; INUI, N. **Effects of sorbic acid and its salts on chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and gene mutations in cultured Chinese hamster cells.** Food and Chemical Toxicology, v.22, n.7, p.501-507, 1984.

HOBBS, C. A.; SAIGO, K.; KOYANAGI, M.; HAYASHI, S. M. **Magnesium stearate, a widely-used food additive, exhibits a lack of in vitro and in vivo genotoxic potential.** Toxicology Reports, v.4, p.554-559, 2017.

IAMSAARD, S.; SUKHORUM, W.; SAMRID, R.; YIMDEE, J.; KANLA, P.; CHAISIWAMONGKOL, K.; HIPKAEAO, W.; FONGMOON, D.; KONDO, H. **The sensitivity of male rat reproductive organs to monosodium glutamate.** Acta Medica Academica, v.43, n.1, p.3-9, 2014.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER [IARC]. 2-[2-Furyl]-3-[5-nitro-2-furyl] acrylamide [AF-2]. **Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: some food additives, feed additives and naturally Occurring Substances.** Geneva: World Health Organization, v.31. p.47, 1983.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER [IARC]. p- Dimethyl amino azo-benzene. **Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: some aromatic azo compounds.** Geneva: World Health Organization, v.8, p.125-139, 1975.

JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA). **Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants.** Seventy-third Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: WHO Food Additives Series, 2011.

JEFFORD, C. E.; IRMINGER-FINGER, I. **Mechanisms of chromosome instability in cancers.** Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 59, n.1, p.1-14, 2006.

KAMATH, S.; VIJAYNARAYANA, K.; SHETTY, D. P.; SHETTY, P. **Evaluation of genotoxic potential of aspartame.** Pharmacology online v.1, p.753-769, 2010.

KANG, S. H.; KWON, J. Y.; LEE, J. K.; SEO, Y. R. **Recent advances in in vivo genotoxicity testing: prediction of carcinogenic potential using comet and micronucleus assay in animal models.** Journal of Cancer Prevention, v.18, n.4, p.277-288, 2013.

KARANEWSKY, D. S.; ARTHUR, A. J.; LIU, H.; CHI, B.; IDA, L.; MARKISON, S. **Toxicological evaluation of a novel umami flavour compound: 2-(((3-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1H1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)pyridine.** Toxicology Reports, v.3, p.501-512, 2016.

KASHANIAN, S.; KHODAEI, M. M.; KHEIRDOOSH, F. **In vitro DNA binding studies of aspartame, an artificial sweetener.** Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, v.120, p.104-110, 2013.

KHALAF, H. A.; ARAFAT, E. A. **Effect of different doses of monosodium glutamate on the thyroid follicular cells of adult male albino rats: a histological study.** International Journal of Clinical and Experimental Pathology, v. 8, n.12, p. 15498-15510, 2015.

KITAGAWA, R.; KATSUMATA, N.; SHIBATA, T.; KAMURA, T.; KASAMATSU, T.; NAKANISHI, T.; NISHIMURA, S.; USHIJIMA, K.; TAKANO, M.; SATOH, T.; YOSHIKAWA, H. **Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The Open-Label randomized phase III trial JCOG0505.** Journal of Clinical Oncology, v.33, n.19, p.2129-2135, 2015.

KUS, E.; EROGLU, H. E. **Genotoxic and cytotoxic effects of sunset yellow and brilliant blue, colorant food additives, on human blood lymphocytes.** Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, v.28, n.1, p.227-230, 2015.

- LEDERER, J. **Alimentação e câncer**. São Paulo: Manole, 1990. 180p.
- LESLIE, S. W.; GOD, S. C.; ACOSTA, D. **Cytotoxicity of butylated hydroxytoluene and butylated hydroxyanisole in cultured heart cells**. *Toxicology*, v.10, n.3, p.281-289, 1978.
- LUCA, D.; LUCA, V.; COTOR, F.; RĂILEANU, L. **In vivo and in vitro cytogenetic damage induced by sodium nitrite**. *Mutation Research*, v.189, n.3, p.333–339, 1987.
- MARQUES, G. S.; SILVA, S. I. O.; SOUSA, J. M. C.; FERREIRA, P. M. P.; PERON, A. P. **Cytotoxic and genotoxic potential of liquid synthetic food flavorings evaluated alone and in combination**. *Food Science Technology*, v.35, n.1, p.183-188, 2015.
- MATSUI, T.; YOSHIMOTO, C.; OSAJIMA, K.; OKI, T.; OSAJIMA, Y. **In vitro survey of alpha-glucosidase inhibitory food components**. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*, v.60, n.12, p.2019-2022, 1996.
- 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, double-blinded, placebo controlled trial**. *Lancet*, v.370, n.9598, p.1560–1567, 2007.
- MCCREDIE, M.; MAISONNEUVE, P.; BOYLE, P. **Antenatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children**. *International Journal of Cancer*, v.56, n.1, p.6–10, 1994.
- MOURA, A. G.; SANTANA, G. M.; FERREIRA, P. M. P.; SOUSA J. M. C.; PERON, A. P. **Cytotoxicity of Cheese and Cheddar Cheese food flavorings on *Allium cepa* L root meristems**. *Brazilian Journal Biology*, v.76, n.2, p.439-443, 2016.
- MUKHERJEE, A.; GIRI, A. K. G.; TALUKDER, G.; SHARMA, A. **Sister chromatid exchanges and micronuclei formations induced by sorbic acid and sorbic acid-nitrite in vivo in mice**. *Toxicology Letters*, v.42, n.1, p.47–53, 1988.
- OLIVEIRA, V. A.; OLIVEIRA, V. M. A.; OLIVEIRA, T. W. N.; DAMASCENO, A. N. C.; SILVA, C. E. O.; MEDEIROS, S. R. A.; SOARES, B. M.; SILVA, F. C. C.; AGUIAR, R. P. S.; ISLAM, M. T.; CAVALCANTE, A. A. C. M.; PERON, A. P.; CASTRO E SOUSA, J. M. **Evaluation of cytotoxic and mutagenic effects of two artificial sweeteners by using eukaryotic test systems**. *African Journal of Biotechnology*, v.16, n.11, p.547-551, 2017.
- OLNEY, J. W.; SHARPE, L. G. **Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate**. *Science*, v.166, n.3903, p.386-388, 1969.
- ORTIZ, G. G.; BITZER-QUINTER, O. K.; BEAS ZÁRATE, C.; RODRÍGUEZ-REYNOSO, S.; LARIOS-ARCEO, F.; VELÁZQUEZ-BRIZUELA, I. E.; PACHECO-MOISÉS, F.; ROSALES-CORRAL, S. A. **Mono-sodium glutamate-induced damage in liver and kidney: a morphological and bio-chemical approach**. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.60, n.2, p.86-91, 2006.
- PANDEY, H.; KUMAR, V.; ROY, B. K. **Assessment of genotoxicity of some common food preservatives using *Allium cepa* L. as a test plant**. *Toxicology reports*, v.1, p.300-308, 2014.
- PANDIR, D. **DNA damage in human germ cell exposed to the some food additives in vitro**. *Cytotechnology*, v.68, n.4, p.725-733, 2016.
- PIMENTEL, L. C. F.; CHAVES, C. R.; FREIRE, L. A. A.; AFONSO, J. C. **O inacreditável emprego de produtos químicos perigosos no passado**. *Revista Química Nova*, v.29, n.5, p.1138-1149, 2006.

- PRESTON-MARTIN, S.; YU, M. C.; BENTON, B.; HENDERSON, B. E. **N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study**. *Cancer Research*, v.42, n.12, p.5240-5245, 1982.
- RENCUZOGULLARI, E.; KAYRALDIZ, A.; ILA, H. B.; ÇAKMAK, T.; TOPAKTAS, M. **The cytogenetical effects of sodium metabisulfite, a food preservative in root tip cells of *Allium cepa* L.** *Turkish Journal of Biology*, v.25, n.4, p.361-370, 2001.
- SALES, I. M. S.; SILVA, J. M.; MOURA, E. S. R.; ALVES, F. D. S.; SILVA, F. C. C.; SOUSA, J. M. C.; PERON, A. P. **Toxicity of synthetic flavorings, nature identical and artificial, to hematopoietic tissue cells of rodents**. *Brazilian Journal Biology*, v.78, n.2, p.306-310, 2018.
- SARGENTINI, N. J.; SMITH, K. C. **Mutagenesis by normal metabolites in *Escherichia coli*: phenylalanine mutagenesis is dependent on error-prone DNA repair**. *Mutation Research*, v.161, n.2, p.113-118, 1986.
- SARIKAYA, R.; SELVI, M.; ERKOC, F. **Evaluation of potential genotoxicity of five food dyes using the somatic mutation and recombination test**. *Chemosphere*, v.88, n.8, p.974-979, 2012.
- SARIKAYA, R.; SOLAK, K. **Benzoik asit'in *Drosophila melanogaster*'de somatik mutasyon ve rekombinasyon testi ile genotoksisitesinin aras, tırılması**. *GU Gazi Egitim Fakultesi Dergisi*, v.23, p.19-32, 2003.
- SASAKI, Y. F.; KAWAGUCHI, S.; KAMAYA, A.; OHSHITA, M.; KABASAWA, K.; IWAMA, K.; TANIGUCHI, K.; TSUDA, S. **The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives**. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v.519, n.1-2, p.103-119, 2002.
- SCHNEIDERMAN, M. H.; DEWEY, W. C.; HIGHFIELD, D. P. **Inhibition of DNA synthesis in synchronized Chinese hamster cell treated in G1 with cycloheximide**. *Experimental Cell Research*, v.67, n.1, p.147-155, 1971.
- SCOTT, D.; EVANS, H.J. **X-ray-induced chromosomal aberrations in *Vicia faba*: changes in response during the cell cycle**. *Mutation Research*, v.4, n.5, p.570-599, 1967.
- SHAHIN, S. A.; EL-AMOODI, K. H. H. **Induction of numerical chromosomal aberrations during DNA synthesis using the fungicides nimrod and rubigan-4 in root tips of *Vicia faba* L.** *Mutation Research*, v.261, n.3, p.169-176, 1991.
- SILVIA, L. A. **Estudo do processo biotecnológico de produção, extração e recuperação do pigmento ficocianina da *Spirulina platensis***. Curitiba, 2008. 156f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia). Universidade Federal do Paraná (PR).
- SIMON, J. E.; DECKER, E. A.; FERRUZZI, M. G.; GIUSTI, M.; MEJIA, C. D.; GOLDSCHMIDT, M.; TALCOTT, S. T. **Establishing standards on color from natural sources**. *Journal of Food Sciences*, v.82, n.11, p.2539-2553, 2017.
- SINGH, A.; GRENINGER, P.; RHODES, D.; KOOPMAN, L.; VIOLETTE, S.; BARDEESY, N.; SETTLEMAN, J. **A gene expression signature associated with "K-Ras addiction" reveals regulators of EMT and tumor cell survival**. *Cancer cell*, v.15, n.6, p.489-500, 2009.
- SKONECZNA, A.; KANIAK, A.; SKONECZNY, M. **Genetic instability in budding and fission yeast-sources and mechanisms**. *FEMS Microbiology Reviews*, v.39, n.6, p.917-967, 2015.
- SOHRABI, Y.; MOHAMMADZADEH-AGHDASH, H.; BAGHBANI, E.; DEHGHAN, P.; EZZATI NAZHAD DOLATABADI, J. **Cytotoxicity and Genotoxicity Assessment of Ascorbyl Palmitate (AP) Food Additive**. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, v.8, n.2, p.341-346, 2018.

SOUZA, C. S. H. **Genotoxicidade e citotoxicidade de corantes azoico em ensaio do micronúcleo *in vivo* (*Swiss albinus*)**. Alenas, 2015. 129. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal). Universidade José do Rosário Vellano (MG).

SUDHAKAR, R.; GOWDA, N.; VENU, G. **Mitotic abnormalities induced by silk dyeing industry effluents in the cells of *Allium cepa***. Cytologia, v.66, n.3, p.235-239, 2001.

TORRES, E. A. F. S.; MACHADO, F. M. S. **Alimentos em questão: uma abordagem técnica para as dúvidas mais comuns**. São Paulo: Ponto Crítico, 2001. 184p.

TRASANDE, L.; SHAFFER, R.M.; SATHYANARAYANA, S. **Food additives and child health**. Pediatrics, v.142, n.2, p.1-13, 2018.

TURKOGLU, S. **Genotoxicity of five food preservatives tested on root tips of *Allium cepa* L.** Mutation Research, v.626, n.1-2, p.4-14, 2007.

VAN EYK, A. D. **The effect of five artificial sweeteners on Caco-2, HT-29 and HEK-293 cells**. Drug and Chemical Toxicology, v.38, n.3, p.318-27, 2015.

VARELA, P.; FISZMAN, S. M. **Exploring consumers' knowledge and perceptions of hydrocolloids used as food additives and ingredients**. Food Hydrocolloids, v.30, n.1, p.477-484, 2013.

WEIHRAUCH, M. R.; DIEHL, V. **Artificial sweeteners-do they bear a carcinogenic risk?** Annals of Oncology, v.15, n.10, p.1460-1465, 2004.

WU, L.; ZHANG, Q.; SHAN, L.; CHEN, Z. **Identifying critical factors influencing the use of additives by food enterprises in China**. Food Control, v.31, n.2, p.425-432, 2013.

YAMADA, M.; HONMA, H. **Summarized data of genotoxicity tests for designated food additives in Japan**. Genes and Environment, v.40, n.1, p.1-28, 2018.

YILMAZ, S.; UÇAR, A. **A review of the genotoxic and carcinogenic effects of aspartame: does it safe or not?** Cytotechnology, v.66, n.6, p.875-881, 2014.

 **Atena**  
Editora

**2 0 2 0**