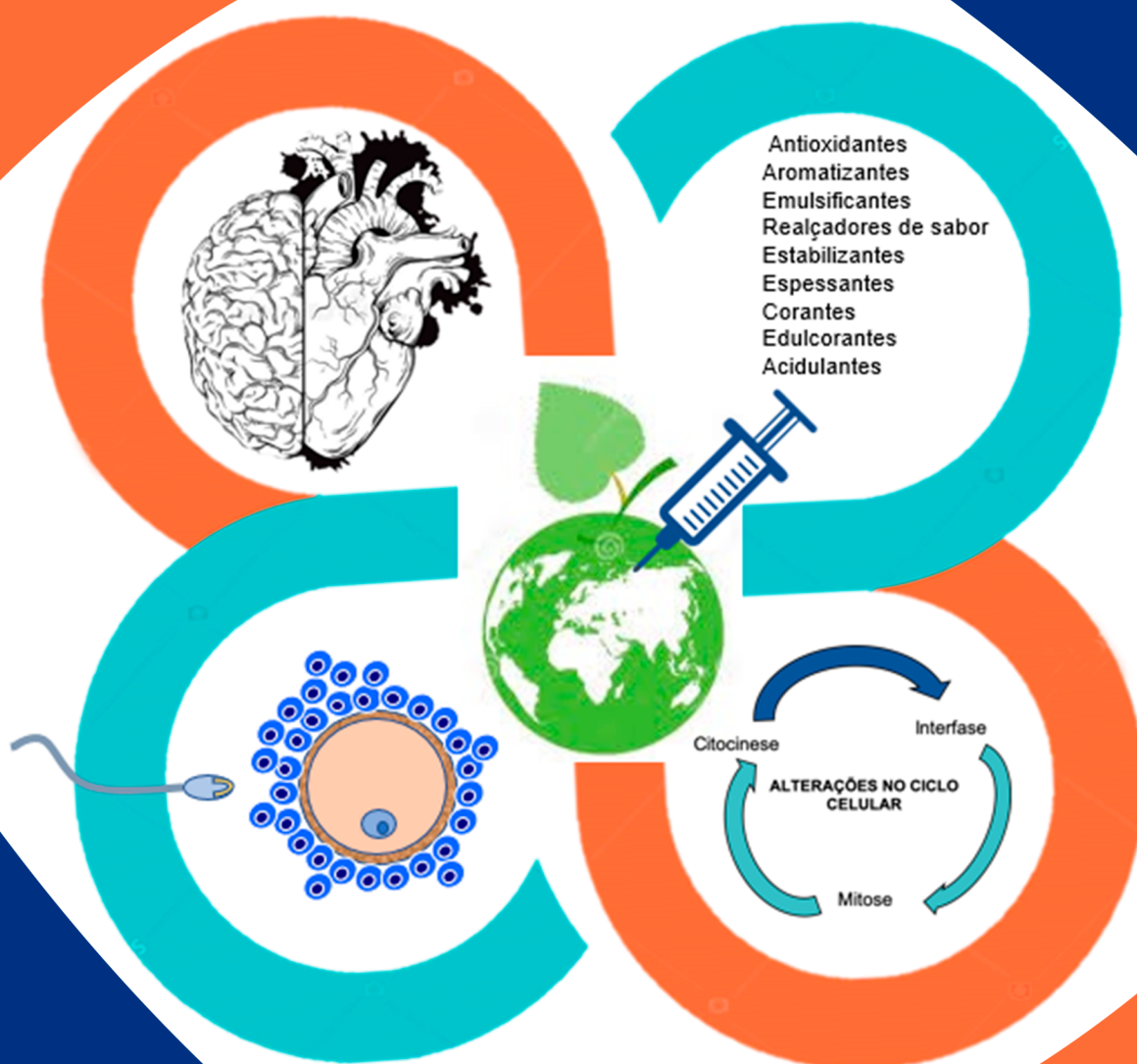


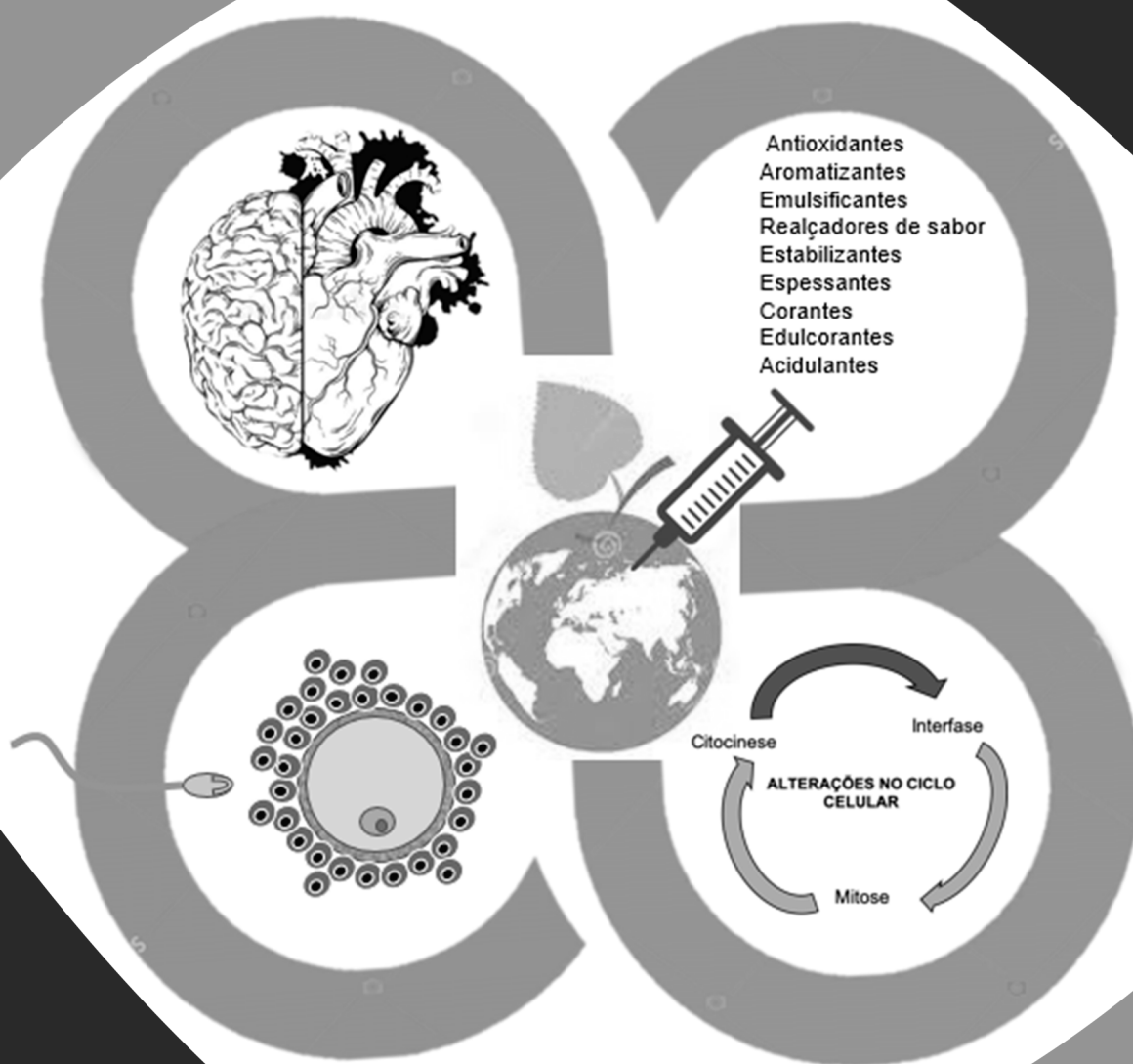
Aspectos Translacionais da Toxicodinâmica de Aditivos Alimentares

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 de 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

| Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG) | |
|---|--|
| 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> |
| Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422 | |

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
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

| | |
|--|-----------|
| CAPÍTULO 1 | 1 |
| 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 | |
| DOI 10.22533/at.ed.9732009041 | |
| CAPÍTULO 2 | 16 |
| 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 | |
| DOI 10.22533/at.ed.9732009042 | |
| CAPÍTULO 3 | 32 |
| PERFIL FARMACOTOXICOLÓGICO E DANOS EM SISTEMAS ORGÂNICOS | |
| Nárcia Mariana Fonseca Nunes Joilane Alves Pereira-Freire Jurandy do Nascimento Silva Paulo Michel Pinheiro Ferreira | |
| DOI 10.22533/at.ed.9732009043 | |
| CAPÍTULO 4 | 61 |
| 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 | |
| DOI 10.22533/at.ed.9732009044 | |
| CAPÍTULO 5 | 82 |
| 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 | |
| DOI 10.22533/at.ed.9732009045 | |

| | |
|---|------------|
| CAPÍTULO 6 | 106 |
| 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 | |
| DOI 10.22533/at.ed.9732009046 | |
| CAPÍTULO 7 | 121 |
| 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 | |
| DOI 10.22533/at.ed.9732009047 | |
| CAPÍTULO 8 | 142 |
| AÇÕES TOXICOLÓGICAS DOS ADITIVOS ALIMENTARES NO SISTEMA CARDIOVASCULAR | |
| Railson Pereira Souza | |
| Rayran Walter Ramos de Sousa | |
| Paulo Michel Pinheiro Ferreira | |
| Aldeídia Pereira de Oliveira | |
| DOI 10.22533/at.ed.9732009048 | |
| SOBRE OS ORGANIZADORES..... | 159 |

PERFIL FARMACOTOXICOLÓGICO E DANOS EM SISTEMAS ORGÂNICOS

Data de aceite: 14/02/2020

Nárcia Mariana Fonseca Nunes

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

Joilane Alves Pereira-Freire

Departamento de Nutrição, Campus Senador
Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal
do Piauí, Picos – PI.

Jurandy do Nascimento Silva

Departamento de Biofísica e Fisiologia,
Laboratório de Cancerologia Experimental,
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, 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: As mudanças nos padrões dietéticos da sociedade causaram o aumento no consumo de alimentos industrializados, com maior durabilidade e praticidade, porém com maiores percentuais de aditivos alimentares.

Apesar da importância do uso de aditivos para a indústria de alimentos, ampliou-se a atenção quanto ao uso e segurança de aditivos alimentares em virtude da exposição contínua em quantidades relevantes numa diversidade de alimentos, considerando que muitas reações adversas têm sido associadas à ingestão desses aditivos. Portanto, o presente trabalho tem por objetivo mostrar a toxicidade dos aditivos mais consumidos sob o ponto de vista da legislação nacional e internacional. As classes de aditivos que mais vem recebendo atenção do ponto de vista toxicológico são aromatizantes, corantes, conservantes, edulcorantes, realçadores de sabor e antioxidantes por apresentarem relações com alterações em nível celular e sistêmico em diversos órgãos, principalmente do sistema gastrointestinal, no sistema nervoso central (snc) e no sistema nervoso autônomo, como também hipersensibilidade, teratogenicidade, embriotoxicidade, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, diabetes tipo II, bronquiolite obliterante e até morte. Embora amplamente utilizado pelos consumidores, com importância para indústria alimentícia e fiscalizados quanto aos riscos à saúde humana por parte dos órgãos reguladores, inúmeras são as publicações que demonstram a relação de toxicidade

com algumas classes de aditivos alimentares, o que exige, constantemente, o aperfeiçoamento das ações sanitárias de controle alimentar visando à proteção à saúde da população e a atualização de regulamentos técnicos sobre uso e limites diários.

PALAVRAS-CHAVE: Aromatizantes. Toxicidade. Legislação. Indústria

PHARMACOTOXICOLOGICAL PROFILE AND DAMAGES IN ORGANIC SYSTEMS

ABSTRACT: Changes in the society dietary patterns led to the increase in the consumption of processed foods, greater durability and practicality, but with higher percentages of food additives. In spite of the importance of additives for the food industry, there have been given much attention regarding the use and safety of food additives due to continuous exposure in relevant quantities in a variety of foods, considering that many adverse reactions have been associated with ingestion of such additives. Therefore, the present work aimed to show the toxicity of the most common additives from the point of view of the legislation. The classes of additives most used found have been receiving attention from the toxicological point of view, such as flavorings, colorants, preservatives, sweeteners, flavor enhancers and antioxidants, due to their relationship with alterations at the cellular levels in various organs especially from gastrointestinal system, were mentioned, central nervous system and autonomic nervous system, as well as hypersensitivity, teratogenic, embryotoxic, nephrotoxicity, hepatotoxicity, type II diabetes, bronchiolitis obliterans and even death. Although widely used by consumers, important for the food industry and supervised for human health risks by regulatory agencies, many publications have shown the relationship of toxicity with some classes of food additives, which constantly requires improvement health control actions to protect the population's health and modernizing of technical regulations about use and daily limits.

KEYWORDS: Flavoring. Toxicity. Legislation. Industry.

1 | TOXICIDADE GERAL DOS ADITIVOS ALIMENTARES

A Toxicologia é a ciência que estuda os efeitos adversos causados pela interação entre substâncias químicas isoladas ou misturas de substâncias ou um determinado produto em organismos vivos ou sistemas biológicos. Ela avalia a probabilidade da ocorrência de efeitos adversos devido à exposição à determinada substância e em quais condições ela pode causar danos. Assim, um novo produto que terá contato direto com o homem tais como medicamento, agrotóxico, aditivos alimentares etc., deverá ser submetido a estudos para predizer os riscos toxicológicos (CAZARIN, et al., 2004; AZEVEDO, 2010).

Do ponto de vista dos alimentos, a análise da segurança de qualquer

substância alimentar depende do nível de pureza, da via de administração, do modelo experimental, da quantidade utilizada, de efeitos sinérgicos ou antagônicos influenciados metabolismo, tudo isso influenciando o(s) efeito(s) no organismo modelo (HENRY-UNAEZE, 2017). O maior desafio dos pesquisadores e órgãos governamentais têm sido de obter informações para a regulação de alimentos com requerimentos tecnológicos. Obviamente, o uso de aditivos alimentares é aprovado após avaliação toxicológica com a realização de estudos de toxicidade aguda, subaguda e crônica, para compreender as variações de efeitos base na dose, idade, sexo, estado nutricional e fatores genéticos, mas também de acordo com a exposição a longo prazo a baixas doses (MOUTINHO et al., 2007).

Vale destacar que os estudos de toxicidade laboratorial para avaliação dos riscos à saúde da população são importantes, porém os estudos epidemiológicos de aditivos alimentares são realizados para investigação do risco toxicológico para os seres humanos, mesmo que existam limites de avaliação precisa da exposição a essas substâncias (SASAKI et al., 2002). Pois a relação com a insegurança de uso pode está relacionada à falta de informação devido à ausência de pesquisas, de informações obtidas nas mídias, devido à desconfiança nos fabricantes de alimentos e questionamentos sobre a segurança do uso a longo prazo, efeito(s) combinado(s) com outros aditivos e fármacos (MOUTINHO et al., 2007; SHIM et al., 2011).

As reações adversas que caracterizam toxicidade de aditivos podem surgir a nível sistêmico (por exemplo, alergias e alterações no comportamento), a nível tecidual, como também genotoxicidade e/ou carcinogenicidade. Porém, alguns desses efeitos só podem ser observados a longo prazo, o que dificulta sobremaneira o entendimento dos mecanismos farmacotoxicológicos (CHOE et al., 2005; POLÔNIO; PERES, 2009; SHIM et al., 2011).

Nesse contexto, destacam-se nesse capítulo os aditivos alimentares mais utilizados pela indústria alimentícia e mais descritos na literatura quanto à toxicidade: aromas, corantes, conservantes (antimicrobianos), edulcorante, realçadores de sabor, antioxidantes e óleos essenciais (SASAKI et al., 2002). Na **Tabela 1**, os aditivos mais citados na literatura foram listados de acordo a classificação, IDA, usos e efeitos sobre os modelos experimentais testados.

Classificação dos Aditivos Alimentares

| Classe | Exemplos | IDA | Principais usos | Efeitos | Referências |
|--------|----------|-----|-----------------|---------|-------------|
|--------|----------|-----|-----------------|---------|-------------|

| | | | | | |
|---------------------------|--------------------------------------|-----------------|--|---|---|
| Conservantes | Benzoatos | 5 mg/kg/dia | | Distúrbios metabólicos de absorção de glicose (diabetogênico), imunossupressor, clastogênico, mutagênico e genotóxico | (ZENGIN et al., 2011; LENNERZ et al., 2015; YADAV et al., 2016) |
| | Sorbatos Ex: ácido sórbico | 25 mg/kg/dia | Bebidas gaseificadas, sucos de frutas, geléias, molhos, salsichas, calabresas, bacon, salame, presunto e mortadela | Genotóxico e mutagênico, Ativação de genes em processos inflamatórios | (MAMUR, et al., 2010; RAPOSA et al., 2016) |
| | Nitritos Ex: Sódio ou Potássio | 0,07 mg/kg/dia | | Citotóxico, mutagênico, teratogênico, embriotóxico, produção de meta-hemoglobina, cancerígeno. | (NTP, 2001; WHO, 2002; ANSARI, ALI, MAHMOOD, 2015) |
| | Nitratos | 0-3,7 mg/kg/dia | | Mutagênico, cancerígeno. | (ALEXANDER et al., 2008; EFSA, 2008) |
| | Sulfito | 0,7 mg/kg/dia | | Citotóxico, cancerígeno, reações de intolerância, anafilaxia, urticária, angioedema, hipotensão, náusea, irritação gástrica local, diarreia e crise asmática. | (MACHADO; TOLEDO, 2006; SUH et al., 2007; IAMMARINO et al., 2012) |
| Corantes | Carmim (natural) | 0-5 mg/kg/dia | | Reações alérgicas (urticária angioedema e anafilaxia) – ingestão. | (TABAR et al., 2003; VOLP, RENHE, STRINGUETA, 2009) |
| | Tartrazina | 0-7,5 mg/kg/dia | Carnes, bebidas, em sumos de fruta, laticínios, gelados, produtos de confeitaria, | Irritabilidade, inquietação, distúrbios em crianças; Insônia em crianças; Dermatite atópica – aumento de leucotrieno (reações alérgicas), citotóxico, genotóxico, mutagênico e cancerígeno. | (ROWE; ROWE, 1994; WORM et al., 2001; SASAKI et al., 2002; SILVIA, 2008; PICCIN et al., 2009; MPOUNTOUKAS et al., 2010; GOMES et al., 2013; THIAM et al., 2014) |
| | Amaranto ou vermelho <i>Bordeaux</i> | 0,5 mg/kg/dia | doces, gomas de mascar, geleias, pudins, refrescos, | Danos ao DNA nos órgãos gastrointestinal e cólon, citotóxico. | (SASAKI et al., 2002; GOMES et al., 2013) |
| | Vermelho <i>allura</i> | 7,0 mg/kg/dia | mostarda, refrigerante e lanches, | Anemia e doença renal (glomerulonefrite), distúrbios neurocomportamentais, genotóxico e citotóxico. | (McCANN et al., 2007; SILVIA, 2008; EFSA, 2010; SOUSA et al., 2015) |
| | <i>New coccine</i> | 4,0 mg/kg/dia | cereais, balas, recheios, xaropes e preparados líquido, sobremesas. | Imperatividade em crianças e insuficiência renal e hepática, Distúrbios neurocomportamentais | (BATEMAN et al., 2004; McCANN et al., 2007; EFSA, 2008; AMIN et al., 2010) |
| | Floxina | 0,1 mg/kg/dia | | Hiperatividade e citotóxico | (McCANN et al., 2007; EFSA, 2009a; GOMES et al., 2013) |
| | Rosa bengala | 0,1 mg/kg/dia | | Distúrbios neurocomportamentais, danos ao DNA. | (McCANN et al., 2007; EFSA, 2009b) |
| | Vermelho <i>ponceau</i> 4R | 0,7 mg/kg/dia | | Distúrbios neurocomportamentais | (SASAKI et al., 2002; McCANN et al., 2007) |
| | Azorubina/Carmoisina E122 | 4,0 mg/kg/dia | | | |
| | Amarelo-sol | 0-2,5 mg/kg/dia | | | |
| Amarelo quinolina | 0-0,5 mg/kg/dia | | | | |
| Benzoato de sódio | 5 mg/kg/dia | | | | |
| Realçador de sabor | L-Glutamato de sódio | 30 mg/kg/dia | Biscoitos, doces, salgadinhos, embutidos, molhos prontos, sopas prontas, caldos de carne e temperos artificiais. | Hipersensibilidade, toxicidade renal | (KWORD, 1968; SHARMA, 2015). |

| | | | | | |
|----------------------|--|--------------------|---|---|--|
| Antioxidantes | Butil Hidroxianisol (BHA) | | Óleo vegetais (coco, palma), maionese, margarinas, cremes vegetais. | Danos no DNA de células glandulares estomacais | (SASAKI et al., 2002) |
| | Butil-hidroxitolueno (BHT) | 0,5 mg/kg/dia | | Danos no DNA de células glandulares estomacais, bexiga e cérebro | |
| Edulcorante | Ciclamato de sódio | 11mg/kg/dia | | Danos no DNA de células glandulares estomacais, cólon, rim e bexiga, citotóxico, mutagênico e genotóxico em linhagens Caco-2, HT-29 e HEK-293; Citotóxico e mutagênico. | |
| | Sacarina | 5 mg/kg/dia | | Danos no DNA de células de cólon, citotóxico, mutagênico e genotóxico em linhagens Caco-2, HT-29 e HEK-293. | (JECFA, 2000; SASAKI et al., 2002; WEIHRAUCH; DIEHL, 2004; TORLONI et al, 2007; VAN EYK, 2015) |
| | Sacarina Sódica | 5 mg/kg/dia | | Danos no DNA de células glandulares estomacais e de cólon, risco aumentado de câncer de bexiga (30% dos animais testados); Citotóxico, mutagênico. | |
| | Ciclamato de Sódio + Sacarina Sódica | 11 e 5 mg/kg/dia | | Efeito sinérgico para toxicidade a nível celular | |
| | Sucralose | 15 mg/kg/dia | Adoçante dietético | Danos no DNA de células glandulares estomacais, de cólon e pulmão | |
| | Sorbitol | “Não especificada” | | Genotóxico e efeito laxante (altas doses) | (CAROCHO et al., 2014) |
| | Acesulfame K (E950) | 15 mg/kg/dia | | Toxicidade baixa, hipersensibilidade (dependente da dose), clastogênico, alergênico, citotóxico, mutagênico e genotóxico em células Caco-2, HT-29 e HEK-293. | (MUKHERJEE; CHAKRABARTI, 1997; SHANKAR et al., 2013; CAROCHO et al., 2014; STOHS; MILLER, 2014; VAN EYK, 2015) |
| Aspartame | 40 mg/kg/dia | | Nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, danos aos nervos, câncer e diabetes tipo II, citotóxico, mutagênico e genotóxico em células Caco-2, HT-29 e HEK-293. | (SOFFRITTI et al., 2010; VAN EYK, 2015) | |
| | Óleo da casca de <i>Cinnamomum glanduliferum</i> | “Não especificada” | | Citotóxica em células humanas HCT-116 (carcinoma colorretal), HepG-2 (carcinoma hepatocelular), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) | (TAHA, 2017) |

| | | | | | |
|-----------------------------------|---|---|--|---|---|
| Aromatizante | Diacetil, Butano-2,3-diona, Biacetil | 0,17 mg/kg/dia | | Bronquiolite obliterante e morte | (KREISS et al., 2007; MORGAN et al., 2012) |
| | | | | Mutagênico | (WHITTAKER et al., 2008) |
| | | | | Sintomas semelhantes à Alzheimer; | (MORE et al., 2012) |
| | | | | Aducto em 2- desoxiguanosina | (MORE et al., 2012) |
| | | | | Aducto em proteínas (hemoglobina e albumina) | (FENNELL et al., 2015; HUBBS et al., 2016) |
| | 2,4-Pentanedione | IDA não alocada | Produtos lácteos, vinho, café, cerveja, pipocas, biscoitos, lanches, pães, leite, manteiga, café, soja, cereais, sorvetes e doces. | Lesão no epitélio das vias aéreas e morte. | (HUBBS et al., 2012; MORGAN et al., 2012) |
| | 2,3-Hexanodiona, 2,4-Hexanodiona, 2,5-Henanodiona | IDA não alocada | | Neurotoxicidade e lesão no epitélio das vias aéreas | (IWASAKI; TSURUTA, 1984; MORGAN et al., 2012) |
| | Biscoito, tutti-frutti | IDA não alocada | | Citotoxicidade e genotoxicidade | (SALES et al., 2017b) |
| | Uva, ameixa e laranja | IDA não alocada | | Toxicidade a nível celular | (SALES et al., 2017a) |
| | Maracujá, morango, baunilha, chocolate, tutti-frutti e biscoito | IDA não alocada | | Toxicidade a nível celular | (SALES et al., 2017c) |
| Baunilha + tutti-frutti | IDA não alocada | Citotoxicidade e genotoxicidade | | (SALES; SANTOS; PERON, 2017d) | |
| Manteiga, cebola e queijo cheddar | IDA não alocada | Genotoxicidade e citotóxicidade em linhagens humanas normais e tumorais | | (CARVALHO et al., 2016) | |
| Maltol | < 1 mg/kg/dia | Toxicidade nos rins e fígado e carcinogenicidade | | (GRALLA et al., 1969; RENNARD, 1971) | |

Tabela 1 - Classes, exemplos, IDA e possíveis efeitos dos aditivos alimentares mais usados.

* IDA – Ingestão Diária Aceitável. Fonte: Autoria própria.

1.1 Corantes

A cor é considerada um atributo e uma das qualidades externas mais importantes nos alimentos, especialmente quando se leva em consideração a aceitação pelos consumidores. Assim, a indústria adiciona os corantes naturais ou sintéticos aos alimentos para conferir, intensificar ou restaurar a cor dos alimentos desprovidos de cor (afetadas durante as etapas de processamento, estocagem, embalagem e distribuição) (BRANEN et al., 2002; CONSTANT et al., 2002; EMERTON; CHOI, 2008).

Hoje em dia, há um interesse crescente em substituir corantes artificiais, uma vez que foram responsabilizados por quadros de intoxicação. No entanto, corantes artificiais e os naturais continuam sendo intensivamente usados (BRAUCH et al., 2016), mesmo os que tem recebido atenção especial quanto à toxicidade, como o carmim, tartrazina, amarantho, vermelho allura, new coccine, floxina, rosa bengala, e azorubina, amarelo-sol, carmoisina, ponceau 4R e amarelo quinolina (**Tabela 1**).

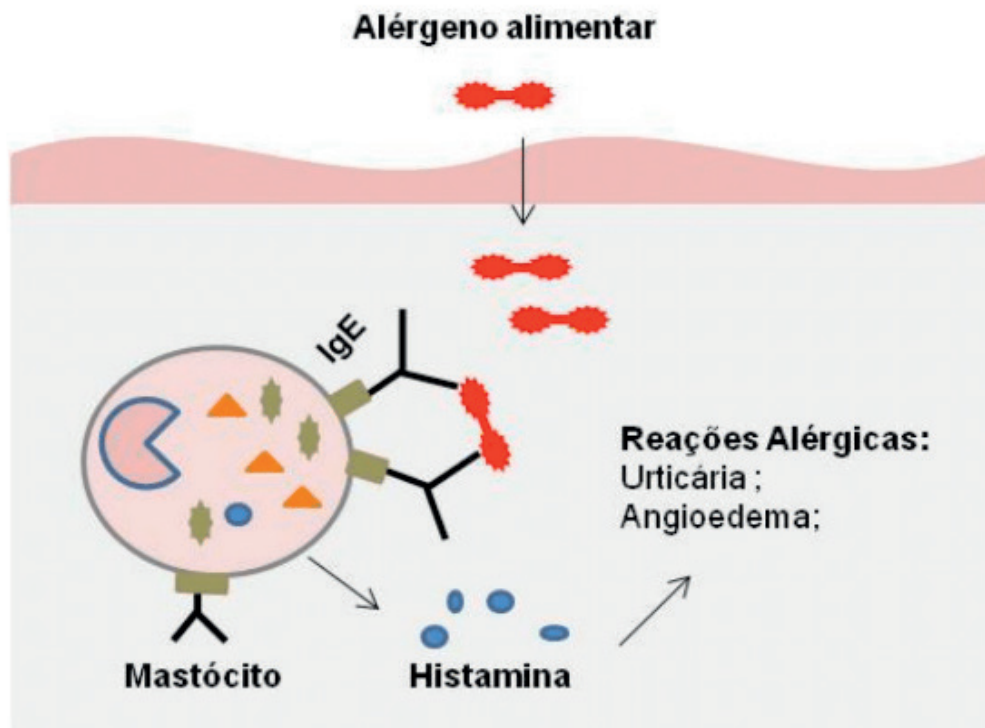


Figura 4 - Mecanismo geral de reações alérgicas causadas por aditivos alimentares, como o carmin.

O carmin é um dos corantes naturais vermelhos mais apreciados, especialmente antes da introdução de corantes artificiais, geralmente bem tolerado (IDA de 0-5 mg/kg/dia) e largamente utilizado nas indústrias de carnes (ex.: Surumi), bebidas (ex.: Campari), em sumos de fruta e em produtos lácteos (ex.: iogurtes, gelados ou produtos de confeitaria). Seu extenso uso tem facilitado o surgimento de reações alérgicas tanto pela ingestão como pelo contato subcutâneo direto. O seu mecanismo imunológico é mediado pela ativação linfocitária, produção de anticorpos (Imunoglobulina E – IgE), ativação de mastócitos e basófilos e liberação de histamina, heparina e leucotrienos, dentre outras moléculas com ação quimiotática e pro-inflamatória e, conseqüentemente, reações sistêmicas, como urticária, angioedema e falta de ar (TABAR et al., 2003; POLÔNIO, PERES, 2009) (**Figura 4**).

Dentre os corantes sintéticos azo existentes, destacam-se a tartrazina (ácido 23,1-(4-sulfonatofenil)-4-(4-sulfonatofenilazo)-5-pirazolona-3-carboxilato de trisódio), também conhecido como ácido amarelo 23 ou E102. Ele fornece uma cor amarela em doces coloridos (balas e gomas), bebidas, geleias, pudins, sucos, mostarda, refrigerantes e lanches, sendo autorizado para uso com IDA de 7,5 mg/kg/dia. No entanto, um estudo com administração da IDA de tartrazina em ratos em um período de 46 semanas aumentou o número de células do sistema imunológico (eosinófilos e linfócitos) no antro estomacal, o que sugere possíveis efeitos alergênicos da tartrazina, como encontrado em outros estudos (WORM et

al., 2001; BRASIL, 2002; MOUTINHO et al., 2007; THIAM et al., 2014).

Danos ao genoma também foram observados em vários órgãos (cólon, glândulas exócrinas do estômago, fígado, rins, bexiga e pulmões) de 3 h e 24 h após a administração de 10 mg/kg de tartrazina. Acredita-se que a tartrazina seja mutagênica e cancerígena uma vez que ela sofre redução da amina aromática e forma ácido sulfanílico em reações metabólicas catabolizadas pela microflora intestinal, embora tal mecanismo ainda seja muito incerto (PICCIN et al., 2009; THIAM et al., 2014). Resultados semelhantes foram vistos com os corantes *new coccine*, *allura red* e amaranço, diferenciando-se a toxicidade em relação aos órgãos afetados e períodos de exposição analisados (SASAKI et al., 2002).

Os corantes sintéticos amaranço, eritrosina e tartrazina mostraram-se potencialmente tóxicos *in vitro* ao DNA de células de sangue periférico humano conferindo potencial genotóxico, citotóxico e citostático (MPOUNTOUKAS et al., 2010). O amarelo quinolona em baixas concentrações (0,5 a 20 µg/mL) foi genotóxico também em células de carcinoma hepatocelular HepG-2 e interfere na estabilidade do DNA causando quebras (clastogenicidade) e perdas (aneugenicidade) cromossômicas, o que pode representar um sério risco para a saúde dos consumidores (CAROCHO et al., 2017).

Entre os corantes da classe dos xantenos (eritritina, floxina e rosa bengala), dano dose dependentes ao DNA também foram encontrados para células glandulares do estômago e de cólon e bexiga urinária após 3 h da administração. De fato, os corantes são considerados genotoxinas para órgãos do trato digestório, embora nesse estudo o efeito de carcinogenicidade não tem sido observado e o efeito de genotoxicidade não seja o principal fator para o seu surgimento, pois alguns outros fatores estão envolvidos como a produção de metabólitos reativos, distribuição tecidual, meia vida plasmática, metabolismo hepático e polimorfismo genético das enzimas tipo citocromo P450 e efeito(s) sobre a proliferação celular de células normais (SASAKI et al., 2002).

Alimentos coloridos artificiais têm sido responsabilizados há muito tempo sugeridos por afetar o comportamento em crianças. Um estudo realizado com 300 crianças submetidas ao uso de uma mistura de corantes sintéticos (amarelo-sol, carmoisina, tartrazina, vermelho ponceau 4R, benzoato de sódio, amarelo quinolina 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). Além disso, pesquisadores da FDA afirmaram que corantes sintéticos estão relacionados com algum tipo de toxicidade central resultando 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 (SOBOTKA, 2010).

Especificamente, o vermelho *ponceau* 4R e a camoisina causam anemia e doença renal (glomerulonefrite) e insuficiência renal e hepática, respectivamente (BATEMAN et al., 2004; EFSA, 2008; SILVIA, 2008; AMIN et al., 2010; EFSA, 2010). Raposa et al. (2016), inclusive, sugere a redução da ingestão de corantes e conservantes artificiais, pois eles podem contribuir de forma sinérgica para o desenvolvimento de cânceres.

1.2 Conservantes

Os conservantes impedem ou lentificam a perecibilidade dos alimentos e inibem o crescimento microbiológico, prolongam a vida útil dos mesmos ao reduzir sua degradação e reações indesejadas. Dentre os produtos químicos utilizados como conservantes podemos citar o ácido benzóico, propionato de cálcio, nitrato de sódio, nitrito e sulfitos (ex.: dióxido de enxofre, bissulfito de sódio e sulfito de potássio) (FLETCHER, 2014) (**Tabela 1**).

O benzoato de sódio e o benzoato de potássio são conservantes com propriedades bacteriostáticas e fungistáticas usados em uma variedade de produtos, incluindo bebidas (principalmente refrigerantes), sucos de frutas, geleias, molhos para saladas e estão listados entre os compostos “geralmente considerados como seguros” (GRAS) pela FDA. Notavelmente, vários estudos sugerem que estes aditivos promovem reações mitocondriais que levam à produção de ácido hipúrico, um metabólito que interfere na absorção da glicose, e pode afetar a secreção da insulina e glucagon, além de causar insuficiência renal. A secreção do ácido hipúrico resulta da ação da enzima Acil-CoA sintetase, uma enzima que converte o benzoato em benzoil-CoA e, posteriormente, da ação da enzima *N*-aciltransferase sobre o benzoil-CoA, formando ácido hipúrico (NAIR, 2001; LENNERZ et al., 2015; REDDY et al., 2015) (**Figura 5**).

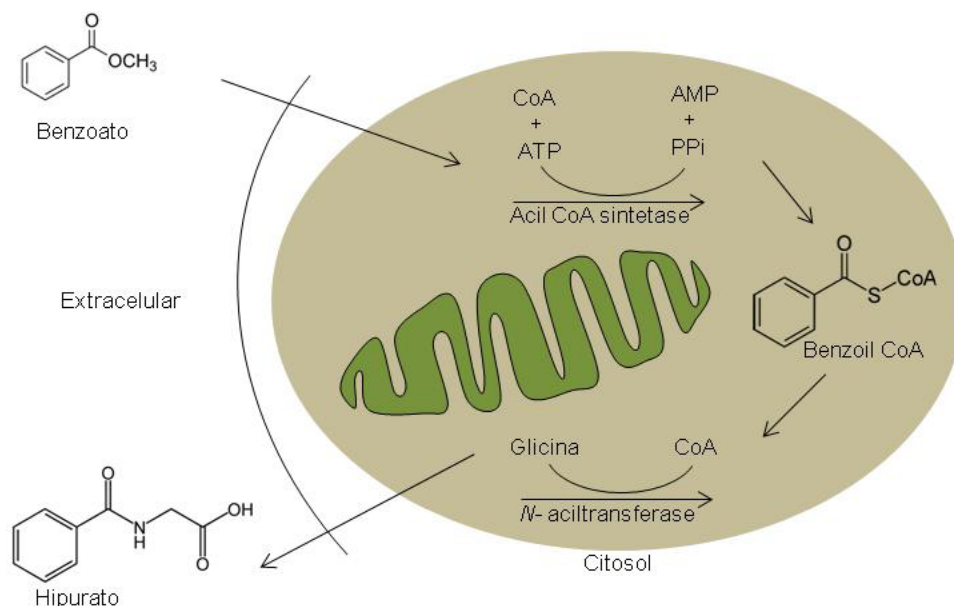


Figura 5 - Metabolismo do benzoato de sódio na mitocôndria.

A Norma Regulamentadora nº 7 (NR-7), da Secretaria de Segurança e Medicina do Trabalho do Ministério do Trabalho, considera o ácido hipúrico na urina como marcador de exposição ocupacional ao tolueno, um hidrocarboneto aromático volátil, incolor com amplo uso industrial, naturalmente presente no petróleo e combustíveis derivados (principalmente a gasolina), e também em tintas, colas, polidores, diluentes, desengordurantes e removedores. O próprio tolueno é biotransformado em ácido benzoico e este é conjugado com glicina, formando o ácido hipúrico, que é excretado na urina. Assim, o ácido hipúrico pode ser usado como biomarcador de exposição ambiental, cujo valor de referência é de 1,5 g de ácido hipúrico/g de creatinina e o máximo permitido é 2,5 g de ácido hipúrico/g de creatinina, além de provas de função hepática (BRASIL, 1994; KANG et al., 2005; GONZALEZ et al., 2010).

O ácido benzoico é encontrado de forma natural em alimentos como ameixa, morango, amora, groselha, mas também é adicionado como conservante (geralmente em forma de benzoato de sódio, mas conhecido pelas indústrias alimentícias de sucos, refrigerantes, vinhos, sidras, doces, molhos, presuntos, queijos, pães e adoçantes pela sigla E-210). Inclusive, há trabalhos que indicam sua ocorrência também no chimarrão. Conservantes semelhantes para aplicação como conservantes são o benzoato de sódio (E-211), benzoato de potássio (E-212) e o benzoato de cálcio (E-213), todos rapidamente absorvidos por via oral no trato gastrointestinal proximal e tem farmacocinética similar apesar das diferenças de solubilidade (FONSECA, 2006; THE UK FOOD GUIDE, 2013; EFSA, 2016).

A propriedade imunotóxica do benzoato de sódio investigada em concentração não citotóxica (1000 µg/mL) foi confirmada por suprimir respostas funcionais de

linfócitos T e B, parada do ciclo celular na fase G1, causou modulação dos padrões de expressão de vários receptores de superfície (CD8, CD28, CD95), coreceptores (CD19), moléculas coestimuladoras e citocinas (IL-4, IL-6, IFN- γ , IL-17, IL-6, IFN- γ , TNF- α e LPS) que desempenham um papel vital na ativação e regulação da imunidade adaptativa (YADAV et al., 2016). Benzoato de sódio e potássio também mostraram efeito genotóxico, mutagênico e clastogênico em linfócitos humanos *in vitro* (ZENGIN et al., 2011).

O uso subcrônico oral por gavagem de benzoato de sódio por quatro semanas induziu ansiedade e comprometimento motor em ratos (NOORAFSHAN et al., 2014). Em ratas grávidas, ele apresentou um nível de efeito adverso não observado (NOAEL) de 160 mg de ácido benzóico/kg de peso corporal por dia em estudos de toxicidade. Enquanto isso, o benzoato de sódio incorporado na dieta revelou o NOAEL de 500 mg/kg de peso corporal por dia, um valor comparável ao NOAEL após quatro gerações seguidas com de exposição alimentar de ratos ao ácido benzoico (EFSA, 2016). Em humanos, o benzoato de sódio tem sido associado à TDAH e hiperatividade em crianças (KILIC et al., 2006; ARNOLD et al., 2012; BEEZHOLD et al., 2014).

O benzoato de potássio também se mostrou genotóxico em estudos *ex vivo* com linfócitos de sangue periférico humano, quando observaram aberrações cromossômicas, troca de cromátides irmãs e quebras de fitas de DNA, e mutagênico, quando avaliado no teste de micronúcleo (MPOUNTOUKAS et al., 2008; MAMUR et al., 2010). Estudos realizados na Índia revelaram consumo diário muito mais alto que a IDA (5 mg/kg/dia) recomendada para o ácido benzoico devido, principalmente, à coloração artificial de molhos *chili* e de tomate, embora a adição de corantes sintéticos para molhos de tomates seja proibida pelas normas indianas (DIXIT et al., 2008).

Sais de nitrato de sódio (NaNO_3) e nitrito de sódio (NaNO_2) são aditivos comumente utilizados em alimentos e podem ser utilizados na alimentação animal como nitrogênio não protéico. O nitrito está naturalmente presente nos seres humanos por serem produzidos durante o metabolismo de compostos amino, reações inflamatórias e durante o metabolismo energético e é amplamente utilizado como fixador de cor em peixes e carnes. Quando absorvido através de água ou alimentos contaminados, afeta principalmente o intestino delgado (biodisponibilidade > 92%), pois o ambiente ácido (<2) favorece grandemente a conversão de nitrito em um agente nitrosante, o que pode resultar na formação de nitrosaminas (**Figura 6**) (BRAMBILLA; MARTELLI, 2007; DUARTE, 2010; ANSARI et al., 2017). Tais compostos N-nitrosos são conhecidos como potentes cancerígenos em várias espécies, inclusive primatas, e as exposições humanas ocorrem pela inalação, ingestão de nitrosaminas pré-formadas ou pela nitrosação endógena, o que pode

explicar as atividades mutagênicas e teratogênicas desses compostos. Inclusive estudos *in vivo* mostraram que compostos nitrosos causam cânceres de esôfago, nasofaringe e estômago (MIRVISH, 2013; ANSARI et al., 2015).

O nitrito é bem mais tóxico que o nitrato. Produz, principalmente, vasodilatação e relaxamento da musculatura lisa e induz a formação de metahemoglobina. A dose letal para adultos está em torno de 1 grama. Em doses mais baixas, os sintomas são enrubescimento da face e extremidades, desconforto gastrointestinal e dor de cabeça. Em doses tóxicas um pouco mais elevadas observam-se cianose, náusea, vômitos, dores abdominais e colapso (OLIVEIRA et al., 2005).



Figura 6 - Conversão de compostos de nitratos e nitritos em N-nitrosaminas.

Independente da espécie o mecanismo de ação toxicológica de nitratos e nitritos é semelhante. Assim, além do seu mecanismo de reação direta no trato gastrointestinal, a sua rápida absorção pelo intestino delgado favorece a interação com eritrócitos. O nitrito oxida o Fe^{2+} da hemoglobina a Fe^{3+} , transformando-o em metahemoglobina (MetHb). De fato, a hemoglobina é um importante alvo de radicais livres do oxigênio e do nitrogênio. A oxidação do ferro ferroso para a forma férrica a torna a MetHb inativa como transportadora de oxigênio e resulta no bloqueio da ação de antioxidantes intracelulares, como a glutathione, causando intenso estresse oxidativo no eritrócito e peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e diminuição dos níveis de ATP. Tudo isso causa danos celulares e reduz a vida útil da hemácia (levando à senescência), uma vez que os eritrócitos danificados são removidos da circulação pelo baço (GONZÁLEZ; SILVA, 2006; ANSARI et al., 2015) (**Figura 7**).

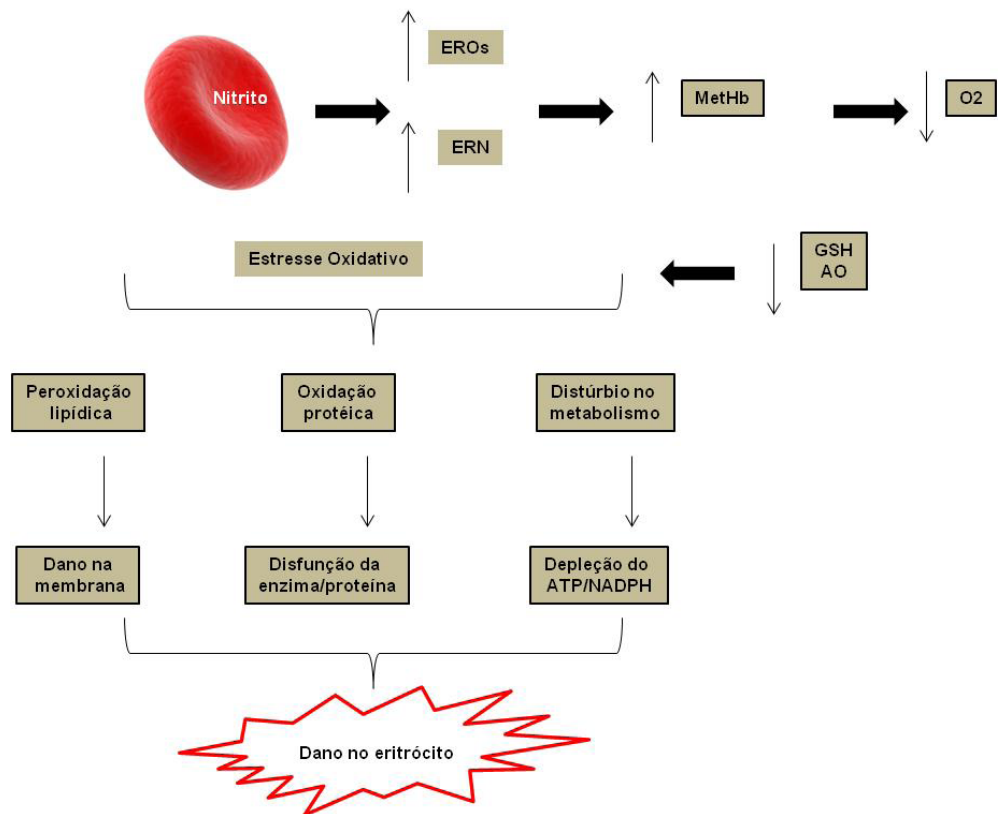


Figura 7 - Mecanismo mais comum de formação de metahemoglobina pela interação com nitratos e nitritos. AO, antioxidante, GSH, glutationa, MetHb, metahemoglobina, ROS, espécies reativas de oxigênio; RNS, espécies de nitrogênio reativo, NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina reduzido).

Há relatos de morte dos animais com 80-90% da hemoglobina oxidada. Os níveis normais de metahemoglobina variam de 0,6 até 1,4%, sendo menor em suínos e maior em cavalos. Mas os animais ruminantes, por consumirem plantas com altos teores de nitratos podem apresentar mais comumente quadros de intoxicação, pois no rumem às bactérias conseguem reduzir o nitrato a nitrito. Tais animais intoxicados apresentam uma série de sintomas, entre eles: anorexia, dispnéia, tremores, salivação, ranger dos dentes, contrações abdominais, andar cambaleante, as mucosas apresentam-se cianóticas, prostração, escurecimento do sangue devido a baixa oxidação e morte. Por serem altamente tóxicos para monogástricos e pouco aproveitados, nitratos e nitritos são excretados na urina, gerando gasto energético para o animal e diminuindo a produtividade (MACARI et al., 2002; MEDEIROS et al., 2003; GONZÁLEZ; SILVA, 2006)

1.3 Realçador de sabor

São flavorizantes com a finalidade de reforçar o sabor dos alimentos e dos ingredientes presentes no mesmo. Um dos mais conhecidos é o flavorizante L-Glutamato de Sódio, um sal de sódio proveniente de ácido glutâmico, um aminoácido essencial presente em todos os alimentos protéicos. Esse flavorizante é usado mundialmente como um potencializador de sabor alimentar do tipo

umami e por qualidades de aprimoramento do sabor (HENRY-UNAEZE, 2017). Alguns órgãos reguladores (JECFA, CSF, FASEB e FDA) não consideraram necessário estabelecer a “ingestão diária aceitável” para ácidos glutâmicos e seus sais. No entanto, mais recentemente a EFSA concluiu a reavaliação da segurança e estabeleceu uma IDA de 30 mg/kg de peso corporal.

A exposição crônica ao aditivo L-Glutamato de Sódio pode levar a sérias alterações renais. Acredita-se que essas alterações estejam relacionadas ao aumento das atividades da enzima α -cetoglutarato desidrogenase (*alpha-ketoglutarate dehydrogenase*, α -KGDH), uma proteína mitocondrial componente do ciclo de Krebs e do sistema antioxidante mitocondrial, agindo como sensor-chave do estado redox, alterando sua função e expressão durante momentos de estresse fisiológico para prevenir danos oxidativos. A α -KGDH é exclusivamente sensível ao estresse oxidativo, capaz de sofrer inibição reversível mediada por radicais livres ou inativação oxidativa, o que causa consequente aumento de EROS, diminuição de enzimas antioxidantes, aumento do estresse oxidativo, da peroxidação lipídica e ativação do receptor/canal de cálcio do tipo NMNDA (N-metil-D-aspartato), causando aumento de Ca^{2+} intracelular a níveis citotóxicos. Consideram que essas teorias apoiam fortemente que o estresse oxidativo seja o principal relacionado com a toxicidade renal induzida por L-GS (**Figura 8**) (MCLAIN et al., 2011; SHARMA, 2015).

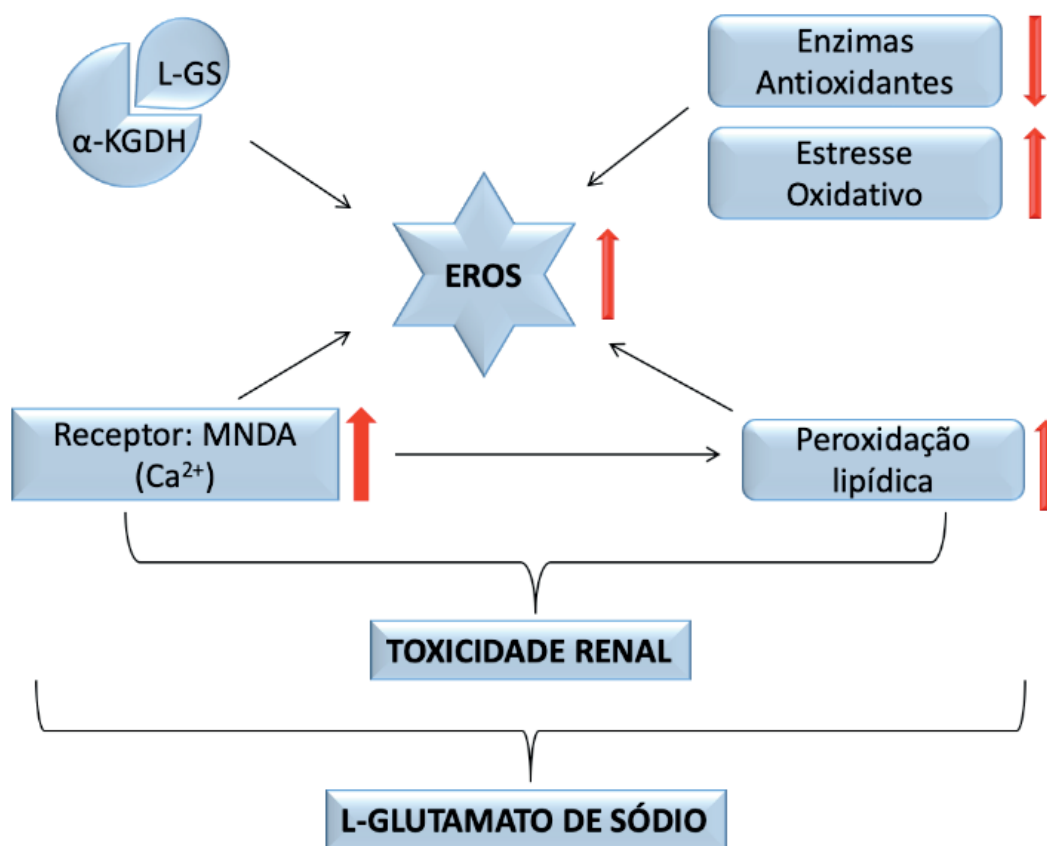


Figura 8 - Mecanismo geral da toxicidade do flavorizante L-Glutamato de Sódio.

1.4 Antioxidantes

Os antioxidantes apresentam propriedades protetoras contra o desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), tais como ativado por compostos superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila ($OH\cdot$) e os sistemas intracelulares de defesa antioxidante. Os radicais superóxido e hidroxila têm elétrons desemparelhados em sua órbita mais externa e são, portanto, chamados radicais livres. O peróxido de hidrogênio não é um radical livre. No entanto, ele representa um metabólito de oxigênio parcialmente reduzido. Outras espécies reativas de interesse são os oxigênios singletos, que são formas de oxigênio spin-alteradas. Em função da sua aumentada reatividade, em geral, alteram o tamanho e a forma dos compostos e biomoléculas com os quais eles interagem. Os antioxidantes podem proteger biomoléculas, como lipídios e óleos dos alimentos, contra a degradação oxidativa. Quando adicionados aos alimentos, controlam o desenvolvimento da rancidez, retardam a formação de produtos tóxicos de oxidação, mantêm a qualidade nutricional e prolongam a vida útil dos produtos (ALAM et al., 2013; YASHIN et al., 2017).

Sejam antioxidantes naturais ou sintéticos, a relação alimentação e saúde versus antioxidantes vem se destacando na saúde humana e por questões de segurança alimentar, os sintéticos tem uso limitado como conservantes. Já os naturais obtidos a partir de materiais comestíveis, como especiarias e ervas, têm sido mais procurados e utilizados (BRASIL, 1997; EL-SHOUBAGY; EL-ZAHAR, 2014; YASHIN et al., 2017).

Os antioxidantes naturais que incluem flavonóides, taninos, cumarinas, curcuminóides, xantonas, fenóis e terpenóides são muito utilizados por promover benefícios à saúde, tais como a inibição da oxidação de proteínas de baixa densidade, diminuição dos riscos de doenças cardíacas e capacidade antitumoral (JO et al., 2006). Os sintéticos, embora muito utilizados por apresentar potencial antioxidante superior e custo de fabricação inferior, têm tido seu uso desencorajado por causar efeitos adversos à saúde. Dentre os antioxidantes sintéticos aplicados em alimentos os mais usados são: Butil-hidroxianisol, o Butil-hidroxitolueno, o Terc-butilhidroquinona (TBHQ) e o Propilgalato (MARTINEZ-TOME et al., 2001; RAMALHO; JORGE, 2006). Sua aplicação tem sido constantemente reavaliada em razão da geração de possíveis componentes tóxicos ou carcinogênicos formados durante degradação metabólica (JO et al., 2006).

Butil-hidroxianisol e Butil-hidroxitolueno causam danos genotóxicos às células glandulares de estômago, bexiga e cérebro (SASAKI et al., 2002). O Terc-butilhidroquinona possui citotoxicidade sobre os timócitos – células T que surgem

no timo – provavelmente por indução de despolarização sustentada e elevação do nível intracelular de Ca^{2+} , o que perturba a sinalização celular. Como o timo é mais ativo durante os períodos neonatal e pré-adolescente, a exposição ao Terc-butilhidroquinona pode resultar em um efeito imunotóxico mais evidente em neonatos e adolescentes (TAKEDA, 2017).

1.5 Edulcorantes

Os edulcorantes são substitutos de açúcar adicionados aos alimentos em qualquer fase do processamento com intenção de dar sabor doce, porém com redução de valores calóricos (JAIN; GROVER, 2015).

Os edulcorantes surgiram na década de 1800. Com a crescente prevalência de doenças crônicas diretamente relacionadas ao consumo aumentado e diário de excesso de calorias, consumo excessivo de açúcares e gorduras saturadas. Atualmente, os edulcorantes são generalizadamente usados em alimentos e altamente pesquisados por seu impacto na saúde, na economia e na sociedade (MOORADIAN et al., 2017).

O poder edulcorante é medido em relação à sacarose, que é o açúcar de referência 1 e com maior poder edulcorante. Uma solução de 30 g/L a 20 °C tem um poder edulcorante de 1, com o limiar da concentração mínima para detectar o açúcar de 1-4 mM). Mais para algumas bebidas, o sabor doce pode ser obtido sem açúcar adicionando edulcorantes, proteção contra danos oxidativos como antioxidantes, conferindo sabor e aromas como os aromatizantes sem apresentar qualquer nutrição aos alimentos, tornando-se um método mais barato.

Embora “geralmente reconhecido como seguro” (GRAS), edulcorantes tais como aspartame, ciclamato, acesulfame K, tagatose, sucralose e, mais recentemente, os glucósides de estiviol, todos autorizados em mais de 50 países, inclusive no Brasil, a IDA estabelecida mostra sinais de toxicidade (ASAE, 2006; CODEX ALIMENTARIUS, 2014; CAROCHO et al., 2017). Assim, estudos com diversos edulcorantes revelaram danos ao DNA de vários órgãos de ratos quando submetidos ao tratamento de 3 a 24 h e analisados pelo ensaio do cometa em doses menores que 1000 mg/kg para sacarina e sacarina sódica e 2000 mg/kg para ciclamato de sódio e sucralose (SAZAKI et al., 2002) (**Figura 9**).

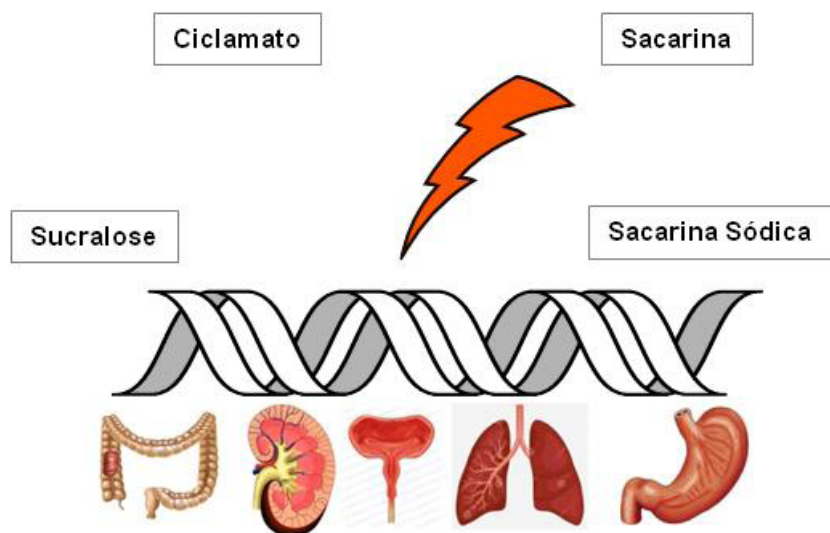


Figura 9 - Danos sistêmicos a camundongos causados por edulcorantes.

Efeitos citotóxicos e mutagênicos do aspartame, ciclamato de sódio, acesulfame K e sacarina foram encontrados para as linhagens Caco-2 (carcinoma humano de cólon), HT-29 (carcinoma humano de cólon) e HEK-293 (células embrionárias renais humanas) após 72 h de exposição (VAN EYK, 2015). De acordo com estudos laboratoriais experimentais, sacarina sódica aumenta o risco para o desenvolvimento de câncer de bexiga em cerca de 30% (WEIHRAUCH; DIEHL, 2004). Ainda, sacarina de sódio e sódio apresentaram efeitos citotóxicos e mutagênicos em células vegetais usando o bioensaio *Allium cepa* e em células do sangue periférico de camundongos mesmo usando as concentrações permitidas pela legislação brasileira, principalmente se houver o uso simultâneo de ambos os adoçantes (OLIVEIRA et al., 2017).

1.6 Aromatizantes

Os aromatizantes são aditivos amplamente consumidos pela população e usados em alimentos processados como refeições congeladas, biscoitos, pipocas, lanches e pães para aumentar a palatabilidade, conferindo o aroma ou sabor aos alimentos sem conferir nutrição (BRANEN et al., 2002; EMERTON; CHOI, 2008; BRASS; PALMER, 2017). É importante ressaltar que, para cada classe de aromatizantes e flavorizantes, cerca de trinta compostos químicos podem estar presentes (BRASIL, 2007), o que, obviamente, dificulta a determinação e da correlação de sinais e sintomas pré-clínicos e clínicos de toxicidade aguda, subcrônica ou crônica.

1.6.1 Diacetil

O Diacetil ($C_4H_6O_2$), também conhecido como 2,3-butanodiona, é um

microingrediente aromatizante derivado da fermentação e adicionado em alguns alimentos por conferir o sabor amanteigado, cuja IDA definida é de 0,17 mg/kg/dia. Embora classificado pela FDA como “geralmente reconhecido como seguro” (GRAS), muitos são os relatos desse aromatizante sobre toxicidade (BRASIL, 2012; STAREK-SWIECHOWIEZ; STAREK, 2014; BRASS; PALMER, 2017). Dados indicam que casos de bronquiolite obliterante estejam associados à inalação do diacetil por trabalhadores de fábrica de pipoca de micro-ondas e essa relação tem sido observada em estudos pré-clínicos com ratos, os quais apresentaram lesão no epitélio das vias aéreas. Adutos nas proteínas hemoglobina e albumina de camundongos foram formados pela interação com diacetil radiomarcada (**Figura 10**).

Similarmente, lesões alveolares foram detectadas em ratos e camundongos expostos a 2,3-pentanodiona. Já a hexanodiona causou alterações histológicas apenas nos pulmões de camundongos, sugerindo toxicidade espécie-específica (MILLER; GERRAD, 2005; FEDAN et al., 2006; KREISS et al., 2007; HUBBS et al., 2012; MORE et al., 2012; KELLY et al., 2014; ZACCONE et al., 2015; FENNELL et al., 2015; HUBBS et al., 2016). Sinais de neurotoxicidade também foram vistos com os compostos 2,3-hexanodiona, 2,4-hexanodiona e 2,5-hexanodiona em ratos (IWASAKI; TSURUTA, 1984).

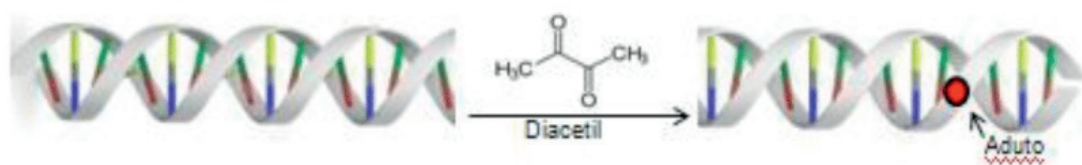


Figura 10 - Interação do DA ao DNA causando adutos.

1.6.2 Maltol

Maltol ($C_6H_6O_3$) ou 3-hidroxi-2-metilpiran-4-ona é um pó cristalino branco que tem cheiro de caramelo e é um derivado de γ -pirona (**Figura 11**). Ele possui propriedades quelantes metálicas devido à presença de um grupo ceto-enol α , β -insaturado (KAHN; BEN-SHALOM, 1998). A IDA do maltol está abaixo de 1 mg/kg/dia (WHO, 2006). Maltol não está apenas disponível em alimentos como pão, leite, manteiga, porco não curado, cerveja, cacau, café e feijão, mas também pode ser formado sob condições de cozimento e assados simples (WHO, 2006).

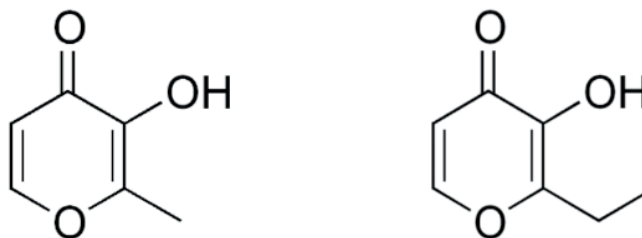


Figura 11 - Estrutura molecular do maltol e do etil maltol.

Do ponto de vista farmacocinético, o maltol é absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal, metabolizado no fígado [por glucoronidação (UDP-glicunoril transferase A6 - UGT1A6) e sulfatação] e excretado pelos rins (RENNHARD, 1971). No entanto, estudos subcrônicos de 90 dias demonstraram efeitos nefrotóxicos e hepatotóxicos em ratos e cães, especialmente após administração aguda. Observou-se hemossiderina nas células de Kupffer de cães que receberam 250 mg/kg/dia de maltol. Em doses de 500 mg/kg/dia, verificaram-se casos de degeneração testicular, sinais tóxicos indicativos de quelação de ferro de hemólise aguda. Estes efeitos não foram observados num segundo estudo efetuado em cães que receberam até 300 mg/kg/dia (GRALLA et al., 1969).

Em ratos, a dose de 1000 mg/kg/dia de maltol inibiu o crescimento normal e produziu danos renais. O etil maltol na mesma dose não causou efeitos grosseiros, mas o mesmo tipo de lesão renal com menor incidência foi observado microscopicamente. O etil maltol na mesma dose produziu sinais transitórios de uma anemia hemolítica leve. Este produto químico foi bem tolerado por dois anos por ratos e cães. Não foram observados efeitos adversos tóxicos no período embrionário ou fetal em doses de até 200 mg/kg/dia. Assim, o etil maltol parece ter uma ampla margem de segurança e, por administração repetida, é menos tóxico do que o homólogo maltol (GRALLA et al., 1969).

Conforme determinado por ensaios *in vitro* de conversão de sal de tetrazólio a formazan, o maltol mostrou toxicidade concentração dependente sobre linhagens de neuroblastoma (camundongos: Neuro-2a; humana: IMR 32) e reduziu a viabilidade de neurônios de hipocampo fetal murino em concentrações micromolares. Eletroforeses revelaram padrões de fragmentação de DNA sugestivos de apoptose (HIRONISHI et al., 1996).

A adição de maltol às células de timo de bezerro estimulou a formação de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), um indicador para a presença de radicais hidroxila, e adição de catalase, uma enzima normalmente presente endogenamente e que converte peróxido de hidrogênio, um precursor de radical hidroxila, em água e oxigênio, inibiu completamente a formação de 8-OHdG. Antes disso, outra enzima antioxidante endógena chamada superóxido dismutase catalisa

a conversão de radicais livres do tipo superóxido em peróxido de hidrogênio, o qual é depois convertido em radicais OH^\cdot por Fe^{2+} na reação de Fenton. O peróxido de hidrogênio também oxida a glutathiona reduzida (GSH) levando a uma menor relação GSH/GSSG (oxidada) e um aumento no estresse oxidativo celular. Portanto, a evidência de ação genotóxica, provavelmente, seja resultado da redução de íons metálicos intracelulares por altas concentrações intracelulares de alfa-cetoenóis, sejam eles alicíclicos (ex.: hinoquitol) ou heterocíclicos (ex.: funareol e maltol), levando, eventualmente, à produção de radicais OH^\cdot , danos oxidativos não reparados ao DNA e, eventualmente, à apoptose devido à atividade pro-oxidante (MURAKAMI, 2006, 2007; SMITH, 2009; ALAM et al., 2013).

2 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitas reações adversas têm sido associadas à ingestão de aditivos alimentares. Embora as instituições regulamentadoras nacionais e internacionais fiscalizem o uso e a toxicidade de tais aditivos, a grande diversidade de tipos e classes químicas de aditivos, a complexidade de misturas químicas, as diferenças de aplicação industrial, de combinação de produtos, de consumo diário, de metabolismo individual (em relação ao polimorfismo genético, idade e sexo), o uso concomitante ou não de diferentes tipos de aditivos e na presença de enfermidades, além do surgimento de reações idiossincrásicas exigem, constantemente, o aperfeiçoamento das ações sanitárias de controle alimentar visando à proteção à saúde da população e a atualização de regulamentos técnicos sobre uso e limites diários dos aditivos alimentares.

A maioria dos órgãos reguladores se opõem a algumas pesquisas que demonstram toxicidade de aditivos alimentares pelo fato de tais estudos serem realizados usando doses acima dos níveis máximos recomendados com base na IDA, o que impede ou desmotiva a suspensão ou retirada de tais aditivos do mercado. Essa atitude dos órgãos reguladores acontece mesmo num ambiente de incerteza quanto à quantidade de aditivos usada nos processos de fabricação de produtos alimentícios em grande escala (ex.: indústrias) ou pequena escala (ex.: padarias, bolarias, confeitarias e residências), ou se a quantidade usada de cada aditivo está de acordo com as necessidades organolépticas dos consumidores. Na verdade, os aditivos mais comuns em lojas especializadas em artigos de festas e similares, como corantes, aromatizantes, estabilizantes e flavorizantes, são vendidos de forma livre e indiscriminada, sem controle de quantidade por pessoa física ou jurídica, o que sugere, erroneamente, que tais substâncias sejam inócuas ou inertes ao organismo humano ou ao meio ambiente.

REFERÊNCIAS

- ALAM, M. N.; BRISTI, N. J.; RAFIQUZZAMAN, M. **Review on *in vivo* and *in vitro* methods evaluation of antioxidant activity**. Saudi Pharmaceutical Journal, v.21, n.2, p.143-152, 2013.
- ALEXANDER, J.; BENFORD, D.; COCKBURN, A.; CRAVEDI, J. P.; DOGLIOTTI, E.; DI DOMENICO, A.; FERNÁNDEZ-CRUZ, M. L.; FINK-GREMMEIS, J.; FÜRST, P.; GALLI, C.; GRANDJEAN, P.; GZYL, J.; HEINEMEYER, G.; JOHANSSON, N.; MUTTI, A.; SCHLATTER, J.; VAN LEEUWEN, R.; PETEGHEM, C. V.; VERGER, P. **Nitrate in vegetables - scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain**. European Food Safety Authority Journal, v.689, p.1-79, 2008.
- ALVES, V. O.; MEDEIROS, S. R. A.; SOARES, B. M.; SILVA, F. C. C.; AGUIAR, R. P. S.; MELO-CAVALCANTE, A. A. C.; PERON, A. P.; SOUSA, J. M. C. **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.
- AMIN, K. A.; ABDEL HAMEID, I. I. H.; ABD ELSTTAR, A. H. **Effect of food azo dyes tartrazine and carmoisine on biochemical parameters related to renal, hepatic function and oxidative stress biomarkers in young male rats**. Food and Chemical Toxicology, v.48, n.10, p.2994-2999, 2010.
- ANSARI, F. A.; ALI, S. N.; MAHMOOD, R. **Sodium nitrite-induced oxidative stress causes membrane damage, protein oxidation, lipid peroxidation and alters major metabolic pathways in human erythrocytes**. Toxicology In Vitro, v.29, n.7, p.1878-86, 2015.
- ANSARI, F. A.; ALI, S. N.; KHAN, A. A.; MAHMOOD, R. **Acute oral dose of sodium nitrite induces redox imbalance, DNA damage, metabolic and histological changes in rat intestine**. PloS One, v.6, n.4, p.e0175196, 2017.
- ARNOLD, L. E.; LOFTHOUSE, N.; HURT, E. **Artificial food colors and attention-deficit/hyperactivity symptoms: conclusions to dye for**. Neurotherapeutics, v.9, n.3, p.599-609, 2012.
- AUTORIDADE DE SEGURANÇA ALIMENTAR E ECONÔMICA (ASAE). Lisboa: ASAE, 2006. Disponível em: <<http://www.asae.pt/>>. Acesso em: 13 out. 2017.
- AZEVEDO, F. A. **A toxicologia e o futuro**. Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, v.3, n.3, 2010.
- 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, n.6, p.506-551, 2004.
- BEEZHOLD, B. L.; JOHNSTON, C. S.; NOCHTA, K. A. **Sodium benzoate-rich beverage consumption is associated with increased reporting of ADHD symptoms in college students a pilot investigation**. Journal of Attention Disorders, v.18, n.3, p.236-241, 2014.
- BRAMBILLA, G.; MARTELLI, A. **Genotoxic and carcinogenic risk to humans of drug-nitrite interaction products**. Mutation Research, v.635, n.1, p.17-52, 2007.
- BRANEN, A. L.; DAVIDSON, P. M.; SALMINEN, S.; THORNGATE, J. H. **Food additives**. New York: Marcel Dekker Inc, 2002. 952p.
- BRASIL. Ministério do Trabalho. Secretaria de Segurança e Saúde no Trabalho. **Norma Regulamentadora nº 7 (NR-7). Portaria nº 24 de 29 de dezembro de 1994**. Programa de controle médico de saúde ocupacional. Disponível em: <<http://sislex.previdencia.gov.br/paginas/05/mtb/7.htm>>. Acesso em: 01 dez. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Regulamento Técnico: Aditivos Alimentares – definições, classificação e emprego**. Portaria nº 540 - SVS/MS, de 27 de outubro de 1997. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs1/1997/prt0540_27_10_1997.html>. Acesso em: 16 ago. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução n. 572, 5 de abril de 2002**. Diário Oficial da União, n. 66. Brasília, DF, 8 de abril de 2002. Seção 1. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RE_572_2002_COMP.pdf/586939e7-1a80-4acc-8e47-7b7203ebd7e8>. Acesso em: 05 ago. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada- RDC N. 05, de 15 de Janeiro de 2007**. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/02_170107rdc.pdf>. Acesso em: 08 fev. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informe Técnico Nº 52/2012, de 28 de novembro de 2012. GPESP/ GGALI/ ANVISA. Esclarecimentos sobre a segurança de uso do aromatizante diacetil**. 2012. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388729/Informe+T%C3%A9cnico+n%C2%BA+52%2C+de+28+de+novembro+de+2012/8e1e812b-9ed6-4fc0-bd11-186c3c9f7bdf>>. Acesso em: 05 set. 2017.

BRASS, D. M.; PALMER, S. M. **Models of toxicity of diacetyl and alternative diones**. Toxicology, v.388, p.15-20, 2017.

BRAUCH, J. E.; ZAPATA-PORRAS, S. P.; BUCHWEITZ, M.; ASCHOFF, J. K.; CARLE, R. **Jagua blue derived from *Genipa americana* L. fruit: A natural alternative to commonly used blue food colorants?** Food Research International, v.89, n.1, p.391-398, 2016.

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.

CAZARIN, K. C. C.; CORRÊA, C. L.; ZAMBRONE, F. A. D. **Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual**. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.40, n.3, p.289-299, 2004.

CAROCHO, M.; BARREIRO, M. F.; MORALES, P.; FERREIRA, I. C. F. R. **Adding molecules to Food, pros and cons: a review of 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.

CHOE, J. S.; CHUN, H. K.; HWANG, D. Y.; NAM, H. J. **Consumer perceptions of food - related hazards and correlates of degree of concerns about food**. Journal of Korean Society for Food Science and Nutrition, v.34, n.1, p.66-74, 2005.

CODEX ALIMENTARIUS. **Guidelines for the simple evaluation of dietary exposure to food additives Cac/gI 3-1989**. International food standards. Roma: Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization, 201. 12p.

CONSTANT, P. B. L.; STRINGUETA, P. C.; SANDI, D. **Corantes Alimentícios**. Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos, v.20, n.2, p.203-220, 2002.

DIXIT, S.; MISHRA, K. K.; KHANNA, S. K.; DAS, M. **Benzoate and synthetic color risk assessment of fast food sauces served at street food joints of lucknow India**. American Journal of Food Technology, v.3, n.3, p.183-191, 2008.

DUARTE, M. T. **Avaliação do teor de nitrito de sódio em linguças do tipo frescal cozida comercializadas no estado do Rio de Janeiro, Brasil**. Rio de Janeiro, 2010, 87f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio de Janeiro (RJ).

EL-SHOUBAGY, G. A.; EL-ZAHAR, K. M. **Oxidative stability of ghee as affected by natural antioxidants extracted from food processing wastes**. *Annals of Agricultural Sciences*, v.59, n.2, p.213-220, 2014.

EFSA (European Food Safety Agency). Assessment of the results of the study by McCann et al. (2007) on the effects of some colours and sodium benzoate on children's behaviour. **European Food Safety Agency Journal**, v.660, p.1-53, 2008.

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, p.1330, 2009a.

EFSA (European Food Safety Authority). **Scientific opinion on the re-evaluation of quinoline yellow (E 104) as food additive**. *European Food Safety Authority Journal*, v.7, n.11, p.1329, 2009b.

EFSA (European Food Safety Authority). **Scientific Opinion on the appropriateness of the food azo-colours Tartrazine (E 102), Sunset Yellow FCF (E 110), Carmoisine (E 122), Amaranth (E 123), Ponceau 4R (E 124), Allura Red AC (E 129), Brilliant Black BN (E 151), Brown FK (E 154), Brown HT (E 155) and Litholrubine BK (E 180) for inclusion in the list of food ingredients set up in Annex IIIa of Directive 2000/13/EC**. *European Food Safety Authority Journal*, v.8, n.10, p.1-11, 2010.

EFSA (European Food Safety Authority). **Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives**. *European Food Safety Authority Journal*, v.14, n.3, p.4433, 2016.

EMERTON, V.; CHOI, E. **Essential guide to food additives**. Cambridge: Leatherhead Publishing, 2008.

FEDAN, J. S.; DOWDY, J. A.; FEDAN, K. B.; HUBBS, A. F. **Popcorn worker's lung: *in vitro* exposure to diacetyl an ingredient in microwave popcorn butter flavoring, increases reactivity to methacholine**. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v.215, n.1, p.17-22, 2006.

FENNELL, T. R.; MORGAN, D. L.; WATSON, S. L.; DHUNGANA, S.; WAIDYANATHA, S. **Systemic uptake, albumin and hemoglobin binding of [(14)C]2,3-butanedione administered by intratracheal instillation in male Harlan Sprague Dawley rats and oropharyngeal aspiration in male B6C3F1/N mice**. *Chemico-Biological Interactions*, v.227, p.112-119, 2015.

FLETCHER, N. Food additives: Preservatives. *Encyclopedia of Food Safety*, v.2, p.471-473, 2014.

FONSECA, E. P.; JOHANN, I.; ALEGRETTI, A. P.; THIESEN, F. V. Interferência do consumo de Chimarrão nos níveis de ácido hipúrico urinário. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v.38, n.3, p.163-165, 2006.

GRALLA, E. J.; STEBBINS, R. B.; COLEMAN, G. L.; DELAHUNT, S. Toxicity studies with ethyl maltol. *Toxicology and Applied Pharmacology*. v.15, n.3, p.604-613, 1969.

GOMES, K. M. S.; OLIVEIRA, M. V. G. A.; CARVALHO, F. R. S.; MENEZES, C. C.; PERON, A. P. **Citotoxicity of food dyes sunset yellow (E-110), bordeaux red (E-123), and tartrazine yellow (E-102) on *Allium cepa* L. root meristematic cells**. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v.33, n.1, p.218-223, 2013.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à Bioquímica clínica veterinária**. Porto Alegre:

Editora da UFRGS, 2006. 538p.

GONZALEZ, K. C.; SAGEBIN, F. R.; OLIVEIRA, L. G.; THIESEN, F. V. **Estudo retrospectivo dos níveis de ácido hipúrico urinário em exames de toxicologia ocupacional.** Ciências & Saúde Coletiva, v.15, n.1, p.1637-1641, 2010.

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

HIRONISHI, M.; KORDEK, R.; YANAGIHARA, R.; GARRUTO, R. M. **Maltol (3-hydroxy-2-methyl-4-pyrone) toxicity in neuroblastoma cell lines and primary murine fetal hippocampal neuronal cultures.** Neurodegeneration, v.5, n.4, p.325-9, 1996.

HUBBS, A. F.; CUMPSTON, A. M.; GOLDSMITH, W. T.; BATTELLI, L. A.; KASHON, M. L.; JACKSON, M. C.; FRAZER, D. G.; FEDAN, J. S.; GORAVANAHALLY, M. P.; CASTRANOVA, V.; KREISS, K.; WILLARD, P. A.; FRIEND, S.; SCHWEGLER-BERRY, D.; FLUHARTY, K. L.; SRIRAM, K. **Respiratory and olfactory cytotoxicity of inhaled 2,3-pentanedione in Sprague-Dawley rats?** American Journal of Pathology, v.181, n.3, p.829-844, 2012.

HUBBS, A. F.; FLUHARTY, K. L.; EDWARDS, R. J.; BARNABEI, J. L.; GRANTHAM, J. T.; PALMER, S. M.; KELLEY, F.; SARGENT, L. M.; HONAKER, J. C.; JACKSON, M. C.; CUMPSTON, A. M.; GOLDSMITH, W. T.; MCKINNEY, W.; FEDAN, J. S.; BATTELLI, L. A.; MUNRO, T.; BUCKALEW-MOYERS, W.; MCKINSTRY, K.; SCHWEGLER-BERRE, D.; FRIEND, S.; KNEPP, A. K.; SMITH, S. L.; SRIRAM, K. Accumulation of ubiquitin and sequestosome-1 implicate protein damage in diacetyl-induced cytotoxicity. American Journal of Pathology, v.186, n.11, p.2887-908, 2016.

IAMMARINO, M.; TARANTO, A. D.; MUSCARELLA, M. **Investigation on the presence of sulphites in fresh meat preparations: estimation of an allowable maximum limit.** Meat Science, v.90, n.2, p.304-308, 2012.

JAIN, T.; GROVER, K. **Sweeteners in Human Nutrition.** International Journal of Health Sciences and Research, v.5, n.5, p.439-451, 2015.

JO, S. C.; NAM, K.C.; MIN, B. R.; AHN, D. U.; CHO, S. H.; PARK, W. P.; LEE, S. C. **Antioxidant activity of *Prunus mume* extract in cooked chicken breast meat.** International Journal of Food Science & Technology, v.41, n.1, p.15-19, 2006.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). **Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the JECFA.** World Health Organization; 2000. Disponível em: http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/en/tox_guidelines.pdf. Acesso em: 02 out. 2017.

KANG, S. K.; ROHLMAN, D. S.; LEE, M. Y.; LEE, H. S.; CHUNG, S. Y.; ANGER, W. K. **Neurobehavioral performance in workers exposed to toluene.** Environ Toxicol Pharmacol, v.19, n.3, p.645-50, 2005.

KAHN, V.; VEN-SHALOM, N. **N-acetyl-L-tyrosine (NAT) as a substrate for mushroom tyrosinase.** Pigment Cell Res. v.11, n.1, p.24-33, 1998.

KELLY, F. L.; SUN, J.; FISCHER, B. M.; VOYNOW, J. A.; KUMMARAPURUGU, A.B.; ZHANG, H. L.; NUGENT, J. L.; BEASLEY, R. F.; MARTINU, T.; GWINN, W. M.; MORGAN, D. L.; PALMER, S. M. **Diacetyl induces amphiregulin shedding in pulmonary epithelial cells and in experimental bronchiolitis obliterans?** American journal of respiratory cell and molecular biology, v.51, n.4, p.568-574, 2014.

KILIC, N.; BALKAN, E.; AKGOZ, S.; SEN, N.; DOGRUYOL, H. **Comparison of the effectiveness and side-effects of tolterodine and oxybutynin in children with detrusor instability.** Internacional Journal of Urology, v.13, p.105-108, 2006.

KREISS, K. **Flavoring-related bronchiolitis obliterans**. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, v.1, n.7, p.162-167, 2007.

IWASAKI, K.; TSURUTA, H. **Molecular mechanism of hexane neuropathy: significant differences in pharmacokinetics between 2.3-, 2.4-, and 2.5-hexanedione**. Industrial Health, v.22, n.3, p.177-187, 1984.

KWORD, R. H. M. **Chinese-restaurant syndrome**. The New England Journal of Medicine, v.278, p.796, 1968.

LENNERZ, B. S.; VAFAI, S. B.; DELANEY, N. F.; CLISH, C. B.; DEIK, A. A.; PIERCE, K. A.; LUDWIG, D. S.; MOOTHA, V. K. **Effects of sodium benzoate, a widely used food preservative, on glucose homeostasis and metabolic profiles in humans**. Molecular Genetics and Metabolism, v.114, n.1, p.73-79, 2015.

MACARI, M.; FURLAN, R. L.; GONZALES, E. **Fisiologia Aviária aplicada a frangos de corte**. Jaboticabal: Editora Funep, 2002. 375p.

MACHADO, R. M. D.; TOLEDO, M. C. F.; VICENTE, E. **Sulfito em alimentos**. Brazilian Journal of Food Technology, v.9, n.4, p.265-275, 2006.

MAMUR, S.; YÜZBASIOGLU, D.; ÜNAL, F.; YILMAZ, S. **Does potassium sorbate induce genotoxic or mutagenic effects in lymphocytes?** Toxicology In Vitro, v.24, n.3, p.790-794, 2010.

MARTINEZ-TOME, M.; JIMENEZ, A. M.; RUGGIERI, S.; FREGA, N.; STRABBIOLI, R.; MURCIA, M. A. **Antioxidant properties of Mediterranean spices compared with common food additives**. Journal of Food Protection, Des Moines, v.64, n.9, p.1412-1419, 2001.

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.3, n.370, p.1560-7, 2007.

MEDEIROS, R. M. T.; RIET-CORREA, F.; TABOSA, I. M.; SILVA, Z. A.; BARBOSA, R. C.; MARQUES, A. V. M. S.; NOGUEIRA, F. R. B. **Intoxicação por nitratos e nitritos em bovinos por ingestão de *Echinocloa polystachia* (capim-mandante) e *Pennisetum purpureum* (capim-elefante) no sertão da Paraíba**. Pesquisa Veterinária Brasileira, v.23, n.1, p.17-20, 2003.

MCLAIN, A. L.; SZWEDA, P. A.; SZWEDA, L. I. **α -Ketoglutarate dehydrogenase: A mitochondrial redox sensor**. Free Radical Research, v.45, n.1, p.29-36, 2011.

MILLER, A. G.; GERRARD, J. A. **Assessment of protein function following cross-linking by alpha-dicarbonyls**. Annals of the New York Academy of Sciences, v.1043, p.195-200, 2005.

MIRVISH, S. S. **N-nitroso compounds, nitrite, and nitrate: possible implications for the causation of human cancer**. Proceedings of the Conference on Nitrogen As a Water Pollutant, v.8, n.4, p.195-207, 2013.

MOUTINHO, I. L. D.; BERTGES, L. C.; ASSIS, R. V. C. Prolonged use of the food dye tartrazine (FD&C yellow n° 5) and its effects on the gastric mucosa of Wistar rats. Brazilian Journal of Biology, v.67, n.1, p.141-145, 2007.

MORE, S. S.; VARTAK, A. P.; VINCE, R. **The butter flavorant diacetyl, exacerbates beta-amyloid cytotoxicity**. Chemical Research Toxicology, v.25, n.10, p.2083-2091, 2012.

MORGAN, D. L.; JOKINEN, M. P.; PRICE, H. C.; GWINN, W. M.; PALMER, S. M.; FLAKE, G. P.

Bronchial and bronchiolar fibrosis in rats exposed to 2,3-pentanedione vapors: implications for bronchiolitis obliterans in humans? Toxicologic Pathology, v.40, n.3, p.448-465, 2012.

MOORADIAN, A. D.; SMITH, M.; TOKUDA, M. **The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: a narrative review.** Clinical Nutrition ESPEN, v.18, p.1-8, 2017.

MUKHERJEE, A.; CHAKRABARTI, J. **In vivo cytogenetic studies on mice exposed to acesulfame K e A non-nutritive sweetener.** Food and Chemical Toxicology, v.35, n.12, p.1177-1179, 1997.

MPOUNTOUKAS, P.; VANTARAKIS, A.; SIVRIDIS, E.; LIALIARIS, T. **Cytogenetic study in cultured human lymphocytes treated with three commonly used preservatives.** Food and Chemical Toxicology, v.46, n.7, p.2390-2393, 2008.

MPOUNTOUKAS, P.; PANTAZAKI, A.; KOSTARELI, E.; CHRISTODOULOU, P.; KARELI, D.; POLILIOU, S.; MOURELATOS, C.; LAMBROPOULOU, V.; LIALIARIS, T. **Cytogenetic evaluation and DNA interaction studies of the food colorants amaranth, erythrosine and tartrazine.** Food Chemical Toxicology, v.48, n.10, p.2934-2944, 2010.

MURAKAMI, K.; ISHIDA, K.; WATAKABE, K.; TSUBOUCHI, R.; HANEDA, M.; YOSHINO, M. **Prooxidant action of maltol: Role of transition metals in the generation of reactive oxygen species and enhanced formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine formation in DNA.** BioMetals, v.19, n.3, p.253-257, 2006.

MURAKAMI, K.; HANEDA, M.; MAKINO, T.; YOSHINO, M. **Prooxidant action of furanone compounds: Implication of reactive oxygen species in the metal-dependent strand breaks and the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA.** Food and Chemical Toxicology, v.45, n.7, p.1258-1262, 2007.

NAIR, B. **Final report on the safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid, and sodium benzoate.** International Journal of Toxicology, v.3, p.23-50, 2001.

NOORAFSHAN, A.; ERFANIZADEH, M.; KARBALAY-DOUST, S. **Sodium benzoate, a food preservative, induces anxiety and motor impairment in rats.** Neurosciences, v.19, n.1, p.24-28, 2014.

NTP (National Toxicology Program). **Toxicology and carcinogenesis studies of sodium nitrite (CAS NO. 7632-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies).** National Toxicology Program Technical Report Series, v.495, p.7-273, 2001.

PICCIN, J. S.; VIEIRA, M. L. G.; GONÇALVES, J. O.; DOTTO, G. L.; PINTO, L. A. A. **Adsorption of FD&C Red No. 40 by chitosan: Isotherms analysis.** Journal of Food Engineering, v.95, n.1, p.16-20, 2009.

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

RAMALHO, V. C.; JORGE, N. **Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos.** Química Nova, v.29, n.4, p.755-760, 2006.

RAPOSA, B.; PÓNUSZ, R.; GERENCSÉR, G.; BUDÁN, F.; GYÖNGYI, Z.; TIBOLD, A.; HEGYI, D.; KISS1, I.; KOLLER, Á.; VARJAS, T. **Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45α, and MAPK8 genes.** Physiology International, v.103, n.3, p.334-343, 2016.

REDDY, M. V.; ARUNA, G.; PARAMESWARI, S. A.; BANU, B. H.; REDDY, P. J. **Estimated daily intake and exposure of sodium benzoate and potassium sorbate through food products in**

school children of tirupati, India. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science, v.7, n.7, p.129-133, 2015.

RENNHARD, H. H. **The metabolism of ethyl maltol and maltol in the dog.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, v.19, p.152–154, 1971.

ROWE, K. S.; ROWE, K. J. **Synthetic food coloring and behavior: a dose response effect in a double-blind, placebo-controlled, repeated-measures study.** Journal of Pediatrics, v.125, n.5, p.691- 698, 1994.

SALES, I. M. S.; BARBOSA, J. S.; SANTOS, F. K. S.; SILVA, F. C. C.; FERREIRA, P. M. P.; PERON, A. P. **Acute toxicity of grape, plum and orange synthetic food flavourings evaluated *in vivo* test systems.** Food Technology and Biotechnology, v.55, n.1, p.131-137, 2017a.

SALES, I. M. S.; SANTOS, F. K. S.; CASTRO E SOUSA, J. M.; PERON, A. P. **Toxicidade aguda em nível celular de aromatizantes de Biscoito e Tuti-fruti em associação.** Multitemas, v.22, n.51, p.253-267, 2017b.

SALES, I. M. S.; BARBOSA, J.; SILVA, J. M.; MOURA, E. S.; SOUSA, J. M. C. E.; PERON, A. P. **Toxicity of synthetic flavorings, nature identical and artificial, to hematopoietic tissue cells of rodents.** Brazilian Journal of Biology, v.78, n.2, p.306-310, 2017c.

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, 2017d.

SASAKI, Y. F.; KAWAQUCHI, S.; KAMAYA, A.; OSSHITA, M.; KABASAWA, K.; IWAMA, K.; TANIQUCHI, 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.

SHARMA, A. **Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: a mini-review.** Journal Biomedical Science, v.22, p.1-6, 2015.

SHANKAR, P.; AHUJA, S.; SRIRAM, K. **Non-nutritive sweeteners: review and up date.** Nutrition, v.29, n.11-12, p.1293-1299, 2013.

SHIM, S. M.; SEO, S. H.; LEE, Y.; MOON, G. L.; KIM, M. S.; PARK, J. H. C. **Consumers' knowledge and safety perceptions of food additives: Evaluation on the effectiveness of transmitting information on preservatives.** Food Control, v.22, n.7, p.1054-1060, 2011.

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

SMITH, R. L.; WADDELL, W. J.; COHEN, S. M.; FERON, V. J.; MARNETT, L. J.; PORTOGHESE, P. S.; RIETJENS, I. M. C. M.; ADAMS, T. B.; LUCAS GAVIN, C.; MCGOWEN, M. M.; TAYLOR, S. V.; WILLIAMS, M. C. **GRAS: Flavoring Substances 24.** Food Technology. 2009. Disponível em: <http://www.ift.org/~media/Food%20Technology/pdf/2009/06/0609feat_GRAS24text.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2017.

SOBOTKA, T. J. **Overview and evaluation of proposed association between artificial food colors and attention deficit hyperactivity disorders (adhd) and problem behaviors in children.** Interim Toxicology Review Memorandum, v.1, p.1-44, 2010.

SOFFRITTI, M.; BELPOGGI, F.; MANSERVIGI, M.; TIBALDI, E.; LAURIOLA, M.; FALCIONI, L.; BUA, L. **Aspartame administered in feed, beginning pre-natally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice.** American Journal of Industrial Medicine, v.53, n.12, p.1197-

1206, 2010.

SOUSA, J. J. A.; MARQUES, G.; SOUSA, J. M. C. E.; PERON, A. P. **Action of Ponceau 4R (E-124) food dye on the root meristematic cells of *Allium cepa* L.** Acta Scientiarum. Biological Sciences, v.37, n.1, p.101-106, 2015.

STOHS, S. J.; MILLER, M. J. S. **A case study involving allergic reactions to sulfurcontaining compounds including, sulphite, taurine, acesulfame potassium and sulonamides.** Food and Chemical Toxicology, v.63, p.240-243, 2014.

SUH, H.; CHO, Y.; CHUNG, M.; KIM, B. **Preliminary data on sulphite intake from the Korean diet.** Journal of Food Composition and Analysis, v.20, n.5, p.212-219, 2007.

TABAR, A. I.; ACERO, S.; ARREGUI, C.; URDANOZ, M.; QUIRCE, S. **Asma y alergia por el colorante carmín.** Anales del Sistema Sanitario de Navarra, v.26, n.2, p.65-73, 2003.

TAHA, A. S.; ELDAHSHAN, O. A. **Chemical characteristics, antimicrobial and cytotoxic activities of the essential oil of *Egyptian Cinnamomum glanduliferum* Bark.** Chemical & Biodiversity, v.14, n.5, 2017.

TAKEDA, M.; OYAMA, K.; KAMEMURA, N.; KANEMARU, K.; YUASA, K.; YOKOIGAWA, K.; OYAMA, Y. **Change in plasma membrane potential of rat thymocytes by *tert*-butylhydroquinone, a food additive: Possible risk on lymphocytes.** Food and Chemical Toxicology, v.109, n.1, p.296-301, 2017.

THE UK FOOD GUIDE. **E210 benzoic acid.** 2013. Disponível em: <<http://www.ukfoodguide.net/e210.htm>>. Acesso em: 20 nov. 2013.

THIAM, A.; ZHOU, M.; BRILLAS, E.; SIRÉS, I. **Two-step mineralization of Tartrazine solutions: study of parameters and by-products during the coupling of electrocoagulation with electrochemical advanced oxidation processes.** Applied Catalysis B: Environmental, v.150-151, p.116-125, 2014.

TORLONI, M. R.; NAKAMURA, M. U.; MEGALE, A.; SANCHEZ, V. H. S.; MANO, C.; FUSARO, A. S.; MATTAR, R. **O uso de adoçantes na gravidez: uma análise dos produtos disponíveis no Brasil.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v.29, n.5, p.267-275, 2007.

OLIVEIRA, M. J.; ARAUJO, W. M. C.; BORGIO, L. A. **Quantificação de nitrato e nitrito em linguças do tipo frescal.** Ciências de Tecnologia de Alimentos, v.25, n.4, p.736-742, 2005.

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.

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.318-327, 2015.

VOLP, A. C. P.; RENHE, I. R. T.; STRINGUETA, P. C. **Pigmentos naturais bioativos.** Alimentos e Nutrição, v.20, n.1, p.157-166, 2009.

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

WHITTAKER, P.; JANE, J.; CLARKE, R. H. C.; TIMOTHY, H. B.; VIRGINIA, C. D. **Evaluation of the butter flavoring chemical diacetyl and a fluorochemical paper additive for mutagenicity and toxicity using the mammalian cell gene mutation assay in L5178Y mouse lymphoma cells.** Food

and Chemical Toxicology, v.46, n.8, p.2928-2933, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Food Additives Series. Safety Evaluation of Certain Food Additives.** Fifty-ninth Report of the Joint FAO/WHO Committee on Food Additives, Geneva: World Health Organization, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Evaluation of certain food additives.** Eighty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2014.

WORM, M.; VIETH, W.; EHLERS, I.; STERRY, W.; ZUBERBIER, T. **Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance.** Clinical and Experimental Allergy, v.31, n.2, p.265-273, 2001.

YADAV, A.; KUMAR, A.; DAS, M.; TRIPATHI, A. **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.

YASHIN, A.; YASHIN, Y.; XIA, X.; NEMZER, B. **Antioxidant Activity of Spices and Their Impact on Human Health: A Review.** Antioxidants, v.6, n.3, p.1-18, 2017.

ZACCONE, E. J.; GOLDSMITH, W. T.; SHIMKO, M. J.; WELLS, J. R.; SCHWEGLER-BERRY, D.; WILLARD, P. A.; CASE, S. L.; THOMPSON, J. A.; FEDAN, J. S. **Diacetyl and 2,3-pentanedione exposure of human cultured airway epithelial cells: ion transport effects and metabolism of butter flavoring agents.** Toxicology and Applied Pharmacology, v.15, n.3, p.542-549, 2015.

ZENGIN, N.; YUZBASIOGLU, D.; UNAL, F.; YILMAZ, S.; AKSOV, H. **The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate.** Food and Chemical Toxicology, v.49, n.4, p.763-769, 2011.

 **Atena**
Editora

2 0 2 0