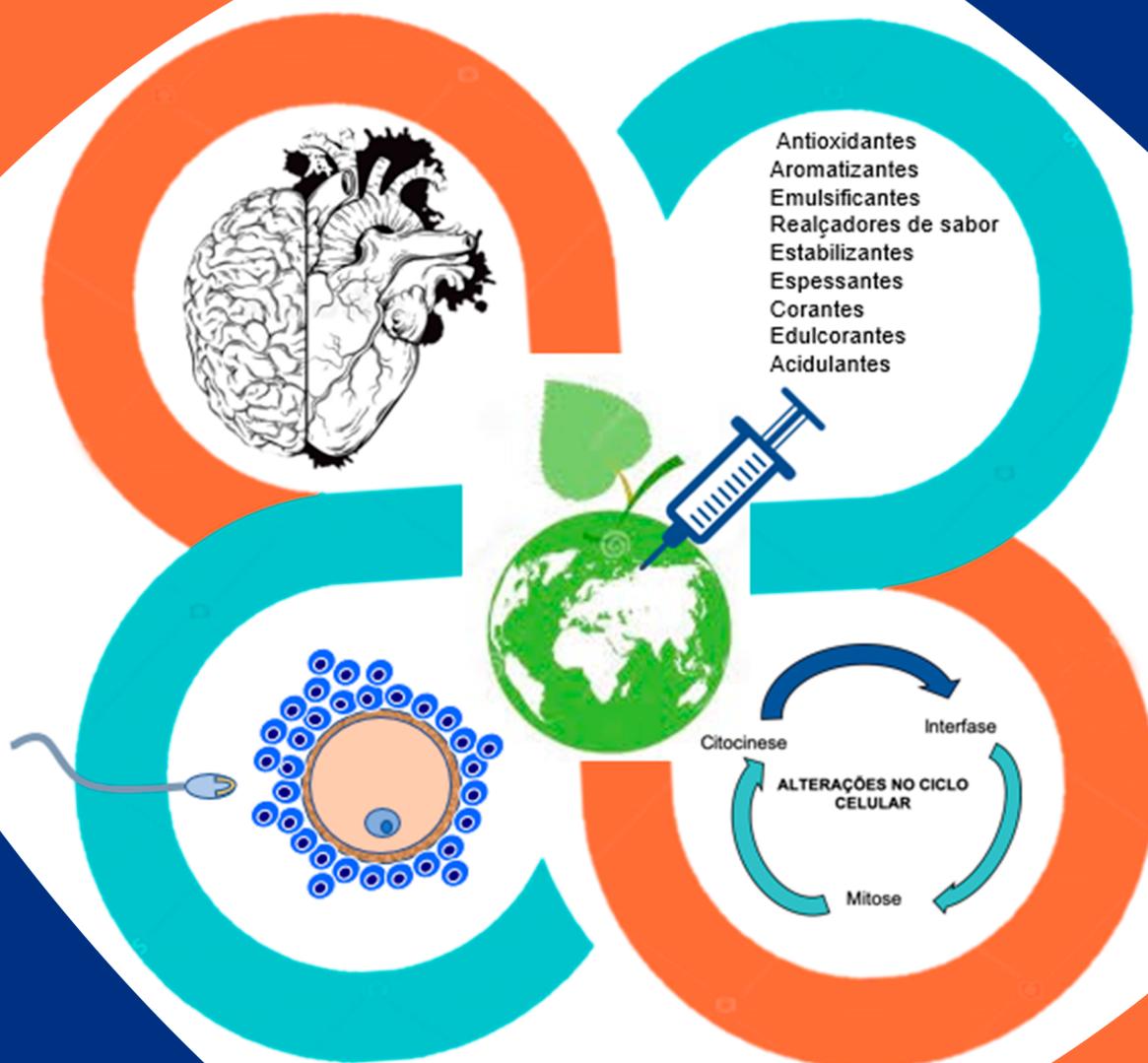


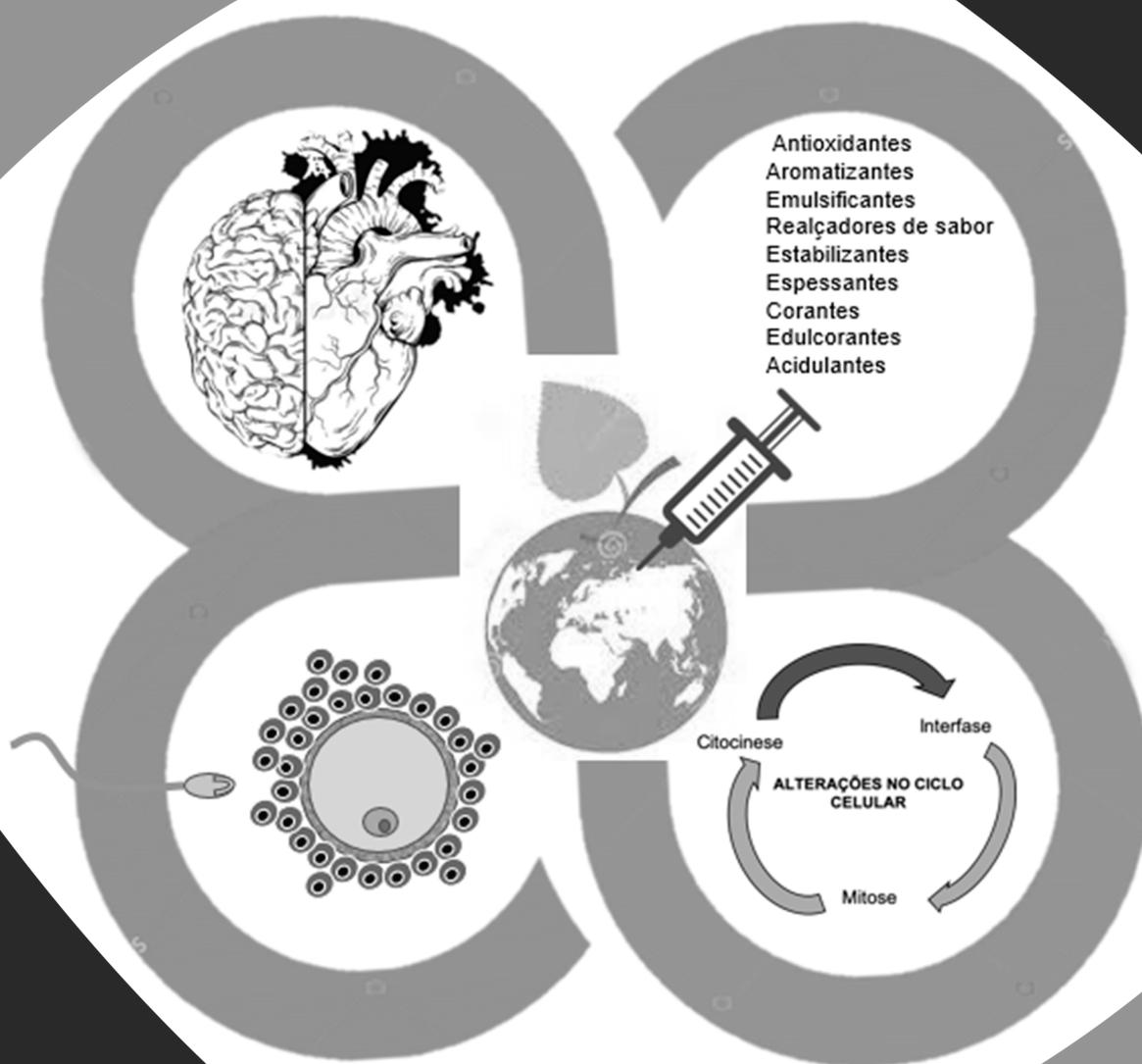
Aspectos Translacionais da Toxicodinâmica de Aditivos Alimentares

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
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

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

ADITIVOS ALIMENTARES: ASPECTOS GERAIS E REGULAMENTAÇÃO

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.
aicran@hotmail.com

Joilane Alves Pereira-Freire

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

Stella Regina Arcanjo Medeiros

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

Sabrina Almondes Teixeira

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

Paulo Michel Pinheiro Ferreira

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

RESUMO: Os aditivos alimentares apresentam importância tecnológica na indústria de alimentos. No entanto, nos últimos anos,

houve uma crescente atenção quanto ao uso e segurança de aditivos alimentares em virtude da exposição contínua em quantidades relevantes em diversos alimentos. Diante disso, este capítulo mostra a importância, classificação, legislação nacional e internacional e a relevância da rotulagem dos aditivos alimentares. Assim, foram descritos e discutidos normas e legislações nacionais e internacionais sobre aditivos alimentares demonstrando a importância do uso, propriedades tecnológicas e normatizações criadas por órgãos fiscalizadores. 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 dos aditivos alimentares. Além disso, a rotulagem é considerada como um impasse quanto à descrição correta dos aditivos alimentares presentes nos alimentos e efeitos sobre a saúde humana.

PALAVRAS-CHAVE: Indústria alimentar.

FOOD ADDITIVES: GENERAL ASPECTS AND REGULATION

ABSTRACT: Food additives have technological importance in the food industry. However, there has been increasing attention in recent years to the use and safety of food additives due to continuous exposure in relevant quantities in many foods. Given this, this chapter shows the importance, classification, national and international legislation, and relevance of the labeling of food additives. Thus, we described national and international rules and laws about food additives demonstrating the importance of use, technological properties and standards and an input of information on food labeling. Although widely used by consumers, very important for the food industry and supervised for human health risks by regulatory agencies, several publications have shown the relationship of toxicity with some classes of food additives, which constantly requires improvement of sanitary food control actions aimed at protecting the health of population and the updating of technical regulations about the use and daily limits of food additives. Moreover, labeling was considered a deadlock regarding the correct description of food additives found in foods and effects on human health.

KEYWORDS: Food industry. Supervision. Labeling.

1 | INTRODUÇÃO

Desde os tempos mais remotos os aditivos alimentares estão presentes na dieta humana. Nossos antepassados usavam, de forma rústica, cloreto de sódio (sal de cozinha) para conservar carnes e peixes e adicionavam ervas e temperos para melhorar o sabor (FOOD INGREDIENTS BRASIL, 2017). De forma quase que retrógrada essa prática vem se destacando ao longo dos anos e, embora a alimentação *in natura* e orgânica tenha ressurgido para atender às exigências de um público mais preocupado com a saúde a longo prazo, muitos alimentos colocados no mercado passaram a conter cores, sabores, consistências e aromas artificiais cada vez mais atraentes (POLÔNIO; PERES, 2009). Assim, cada vez mais os aditivos naturais e/ou sintéticos têm sido empregados na indústria de alimentos, bebidas, fármacos, entre outros, com o propósito de aumentar a sensação de prazer, palatabilidade e durabilidade.

Os hábitos alimentares correspondem não somente ao ato de alimentar-se, mas também às práticas de seleção, aquisição, conservação, higienização e preparos relativos aos alimentos. Esses hábitos iniciam na infância, introduzidos pela família, e são sustentadas até a vida adulta pela cultura, crenças, tradições, em que o indivíduo está inserido que são difundidos de geração em geração. Com

os avanços tecnológicos alimentares expandiu-se a disponibilidade de técnicas para conservação e aprimoramento de alimentos além de garantir às indústrias uma diversidade de aditivos alimentares. Para tanto, estes aditivos são normatizados e regulamentados por diversas instituições nacionais e internacionais, com definições, classificações, restrições e critérios no que se refere ao uso, a fim de garantir a segurança quando obedecidas as condições de produção (ALL FLAVORS, 2016). O *Food and Drug Administration* (FDA) é uma dessas instituições que já autorizou o uso de mais de 3.000 aditivos alimentares nos Estados Unidos (FDA, 2010).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão especificamente responsável pela elaboração e publicação da legislação que dispõe sobre o uso de aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia de fabricação. Para tal, aditivo alimentar é qualquer ingrediente adicionado intencionalmente aos alimentos, sem o propósito de nutrir, com o objetivo de modificar suas características físicas, químicas, biológicas ou sensoriais, durante a fabricação, processamento, tratamento, embalagem, acondicionamento, armazenagem, transporte ou manipulação do alimento. Ao agregar o aditivo ao alimento, ele ou seu derivado poderá ser convertido em componente(s) do alimento (BRASIL, 2009).

Embora se perceba certo rigor na utilização e regulamentação, ainda é perceptível o descuido na fiscalização do uso de aditivos. Portanto, vale aqui destacar que apesar dos inúmeros benefícios aparentes, muitos são os questionamentos levantados quanta à segurança do uso, como por exemplo, a associação do consumo de determinados aditivos alimentares com maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas cardiometabólicas e neoplásicas (CHEESEMAN, 2012; YADAV et al., 2016). Diante do exposto, este capítulo busca expor alguns pontos relevantes sobre aditivos alimentares, como sua importância para a indústria de alimentos, sua classificação e a legislação nacional e internacional que regulamentam esses elementos.

2 | ADITIVOS ALIMENTARES

Os aditivos alimentares são substâncias adicionadas aos alimentos intencionalmente sem o objetivo de nutrir, mas de modificar as características dos alimentos e aumentar sua vida útil (BRASIL, 1997). Segundo a FDA, aditivo alimentar é definido como qualquer substância cujo uso pretendido altere direta ou indiretamente as características de qualquer alimento (FDA, 2010). Mais recentemente, os aditivos têm sido adicionados aos alimentos para desempenhar funções tecnológicas. Por exemplo, com a finalidade de colorir (corantes), adoçar (edulcorantes), ajudar a preservar (conservantes) e/ou conferir sabor e odor (aromatizantes) aos alimentos (EFSA, 2009).

Essa classe de substâncias vem desempenhando um papel importante e indispensável sob o ponto de vista tecnológico por proporcionar aos alimentos processados condições de preservação durante as etapas de processamento até a sua disponibilidade ao consumidor e evitar alteração nas características organolépticas (CAROCHO; MORALES; FERREIRA, 2015; SILVA et al., 2016). Obviamente, tais avanços resultam no aumento de alimentos modificados pela adição de mais produtos químicos, sempre com o intuito de melhorar o odor, sabor, cor, textura, o valor nutricional dos alimentos (KAPTAN; KAYISOGLU, 2015; SAHU, 2017) e o lucro das empresas (CAROCHO; MORALES; FERREIRA, 2017), mas tal preferência por “alimentos aditivados” é inata e vinculada às sensações de prazer.

Essa “necessidade” humana por aditivos alimentares tem aumentado devido às mudanças nos padrões dietéticos da sociedade, optando cada vez mais por alimentos de maior durabilidade e praticidade e, gradativamente, substituindo os alimentos *in natura* pelos industrializados (POLÔNIO; PERES, 2009; KAPTAN; DALL’AGNOL et al., 2013; KAYISOGLU, 2015). Dentre os gêneros alimentícios industrializados amplamente consumidos pela sociedade que contém aditivos alimentares incluem os produtos lácteos, tofu (queijo japonês), alimentos prontos-a-comer, embutidos (LEE, 2009; SHIM; SOON-MI, 2011), lanches rápidos, refeições congeladas, sobremesas, enlatados e empanados (SILVA et al., 2016).

Do ponto de vista de legislação internacional e como justificativa para o uso, o emprego dos aditivos alimentares deve ser feito apenas quando for vantajoso, por questões de segurança, e desempenhar uma ou mais funções tecnológicas. Estes aspectos não justificam o fato de utilizar aditivos em alimentos com o intuito de melhorar apenas a aparência e sabor do produto, com o objetivo de melhoria da aceitabilidade, visto em muitos casos ser uma forma de mascarar irregularidades, assim não evidenciando vantagem para o consumidor (PRADO; GODOY, 2003; CODEX, 2014). Nesse sentido, a segurança dos aditivos alimentares deve ser rigorosamente fiscalizada pelos órgãos responsáveis (PRADO; GODOY, 2003; SAHU, 2017; QIU; WANG, 2017).

2.1 Legislação Nacional e Internacional

O uso dos aditivos alimentares em produtos alimentícios é estritamente controlado por legislações internacionais como a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), Organização Mundial de Saúde (OMS), o Comitê Misto FAO/OMS de Peritos em Aditivos Alimentares (JECFA), a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), *Food and Drugs Administration* (FDA) e *Flavor and Extract Manufacturers Association* (FEMA) dos Estados Unidos; e por legislações nacionais, no Brasil, o órgão regulamentador é a Agência Nacional de Vigilância Nacional de Saúde (ANVISA).

As normas e regulamentações exigidas pela JECFA, EFSA e FEMA são aceitas por mais de 70 países. Estas especificam quais substâncias podem ser utilizadas, a fonte, a pureza, em quais alimentos e concentrações podem ser adicionadas (SOMEYA, 2012; KONISH et al., 2013). É com base nesses regulamentos que cada país normatiza as aplicações de aditivos alimentares em seu respectivo território.

O JECFA é um comitê científico especializado e independente que realiza avaliações de riscos dos aditivos alimentares, quanto à identidade e pureza, a ingestão diária aceitável (IDA) especificada e não especificada, e atua como um órgão consultivo formado por especialistas responsáveis, os quais realizam tais avaliações. Administrado em conjunto pela OMS/FAO, o JECFA presta assessoria aos países membros de ambas as organizações bem como à Comissão do *Codex Alimentarius* (CCA) (WHO, 2017).

Para avaliar a segurança dos aditivos alimentares, a JECFA solicita aos órgãos, FAO e OMS, uma seleção de membros especialistas. A FAO agrupa-os para elaboração de princípios com o desenvolvimento de especificações como identidade e pureza e a OMS direciona-os às avaliações toxicológicas a fim de estabelecer ingestões diárias aceitáveis (IDAs) ou outros valores de orientação relevante, ou para fornecer uma estimativa quantitativa do risco para a saúde (JECFA, 2001).

Para tal, os critérios de avaliação estabelecidos pela JECFA se baseiam em dados científicos bioquímicos e toxicológicos sobre um determinado aditivo, usando testes obrigatórios em animais (agudo, curto e longo prazo), os quais devem possibilitar a identificação da relação causa e efeito entre a digestão, absorção, distribuição e excreção para determinar resposta adversa, como também possíveis efeitos prejudiciais do próprio aditivo ou subprodutos do metabolismo (WHO, 2017).

A IDA é a estimativa da quantidade de uma determinada substância que pode ser ingerida à longo prazo e que não cause riscos à saúde humana, podendo variar de alguns miligramas por quilograma de peso corporal (mg/kg de peso corporal) para “*quantum satis*” (quantidade suficiente), estabelecida com base no Nível de Efeitos Adversos não Observados (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*). O NOAEL (em mg/kg/dia) é determinado em uma bateria de testes de toxicidade em animais e com base em dados humanos (quando disponíveis) (ANTUNES; ARAUJO, 2000).

O nível de IDA é determinado por meio da divisão do NOAEL por um fator de segurança, que depende da substância, mas geralmente é utilizado o valor 100, no entanto esse fator pode ser maior ou menor dependendo da substância em estudo. O NOAEL e os fatores de segurança devem garantir que a IDA seja aplicada a crianças (ou a outras faixas etárias), considerando viável para uso os aditivos que estiverem de acordo aos critérios de salubridade, palatabilidade, armazenamento, transporte e comercialização de alimentos. Anualmente, a JECFA atualiza e estabelece normas de segurança analisando o potencial tóxico, mutagênico e

carcinogênico (ANTUNES; ARAUJO, 2000; BRASIL, 2013).

O Comitê *Codex Alimentarius* (expressão latina e significa Código Alimentar) é um programa composto por 3 órgãos principais, a Comissão do *Codex Alimentarius* (órgão máximo), a Secretaria FAO/OMS (junto com o JECFA) e o Comitê Executivo, que executa, desde 1963, um programa assessorado pela FAO/OMS sobre normas alimentares, incluindo padrões, diretrizes e guias sobre Boas Práticas e de Avaliação de Segurança e Eficácia a fim de proteger a saúde dos consumidores e assegurar práticas leais no comércio de alimentos (BRASIL, 2016).

No âmbito do *Codex Alimentarius*, dentre os órgãos auxiliares existentes, compete ao Comitê Codex de Aditivos Alimentares (CCFA) o desenvolvimento de diretrizes e padrões para estabelecer ou endossar níveis máximos de uso de aditivos (AMCHOVA; KOTOLOVA; RUDA-KUCEROVA, 2015; BRASIL, 2016). Este, com a finalidade de proporcionar um sistema numérico internacional para identificação de aditivos na lista de ingredientes de alimentos, criou o Sistema Numérico Internacional (INS - *International Numbering System*) como uma alternativa ao uso do nome científico, que muitas vezes é longo e complexo (CAROCHO et al., 2014).

Com base nos dados de segurança realizados pelo JECFA, em conjunto à Comissão do *Codex Alimentarius* (CCA) e aos órgãos de normalização dos alimentos FAO/OMS, a OMS impõe o uso dos aditivos alimentares às normas do banco de dados chamado de Normas Gerais para Aditivos Alimentares (GSFA - *General Standards for Food Additives*), a qual reúne evidências disponíveis da atividade biológica e níveis máximos para uso em alimentos e bebidas. O objetivo dessas normas é harmonizar as regras internacionais no contexto da comercialização mundial de alimentos (AMCHOVA et al., 2015; WHO, 2017).

Portanto, as normas do *Codex Alimentarius* são referência para implementação de normas nacionais de proteção ao consumidor e para o comércio internacional de alimentos, a fim de que os consumidores se certifiquem dos padrões acordados de segurança e qualidade, independentemente de onde foi produzido (WHO, 2017).

A FDA, nos Estados Unidos, é um órgão administrativo que avalia os dados e informações científicas, para garantir que os aditivos alimentares seja seguro para seus fins. Qualquer alimento que contenha uma substância não aprovada é considerado adulterado e está sujeito a medidas coercitivas para removê-lo do comércio (FDA, 2016). A FDA se baseia na FEMA junto à Lei de Alimentos, Drogas e Cosméticos (FDCA ou LADC - *Food, Drug and Cosmect Act*), entidades que tem o papel de avaliar os aditivos alimentares, utilizando o *status* GRAS (Geralmente Reconhecido como Seguro) publicado com base em dados científicos por um grupo diversificado de pesquisadores nas áreas de Bioquímica, Toxicologia e Medicina de forma a garantir a industrialização e o uso eficaz e seguro de aditivos (SMITH et al., 2005).

Os critérios de avaliação de segurança estabelecido pela FEMA para divulgação do status GRAS de um aditivo alimentar incluem exposição, analogia estrutural, metabolismo, farmacocinética e toxicologia (SMITH et al., 2005). Os resultados das avaliações do GRAS então classificados e publicados em domínio público junto à FDA, às indústrias de alimentos e ao consumidor (KONISHI et al., 2013). A FEMA, junto à FDA, aprova e classifica os resultados do *status* GRAS (BRASIL, 2007).

De forma geral, observa-se que, embora existam vários comitês, organizações, associações e agências que estabelecem requisitos para avaliação de segurança, as exigências diferem por região, país ou blocos econômicos. Logo, não há padrões de documentação aceitos globalmente, sendo encontradas algumas semelhanças, quase sempre com a finalidade de proporcionar o uso seguro e a saúde do consumidor. Evidentemente, é urgente e necessária a harmonização internacional e nacional de abordagens para a avaliação da segurança dos aditivos alimentares (KONISHI et al., 2013).

No que se refere à inocuidade, a ANVISA e *Codex Alimentarius* consideram esses compostos inofensivos à saúde desde que obedeçam aos percentuais máximos estabelecidos na IDA (PRADO; GODOY, 2003). Dessa forma, somente os aditivos de fonte natural ou sintéticos que foram submetidos a uma avaliação de segurança do JECFA. O uso de aditivos alimentares justifica-se apenas quando esse uso tem uma vantagem, não apresenta um risco considerável para a saúde dos consumidores, não engana o consumidor e serve para aperfeiçoar uma ou mais das funções tecnológicas estabelecidas pelo Codex (WHO, 2017).

Alguns países utilizam informações do JECFA na formulação de seus próprios programas regulatórios, como o Brasil (BRASIL, 1997), uma vez que poucos países possuem a experiência e os fundos disponíveis para realizar avaliações de risco de produtos químicos em grande quantidade, e todos os países precisam ter acesso às avaliações de risco (JECFA, 2001).

A **Figura 1** esquematiza o processo de avaliação da segurança de aditivos alimentares, contemplando os diversos órgãos internacionais e por fim evidenciando o reflexo destes para a normatização brasileira.

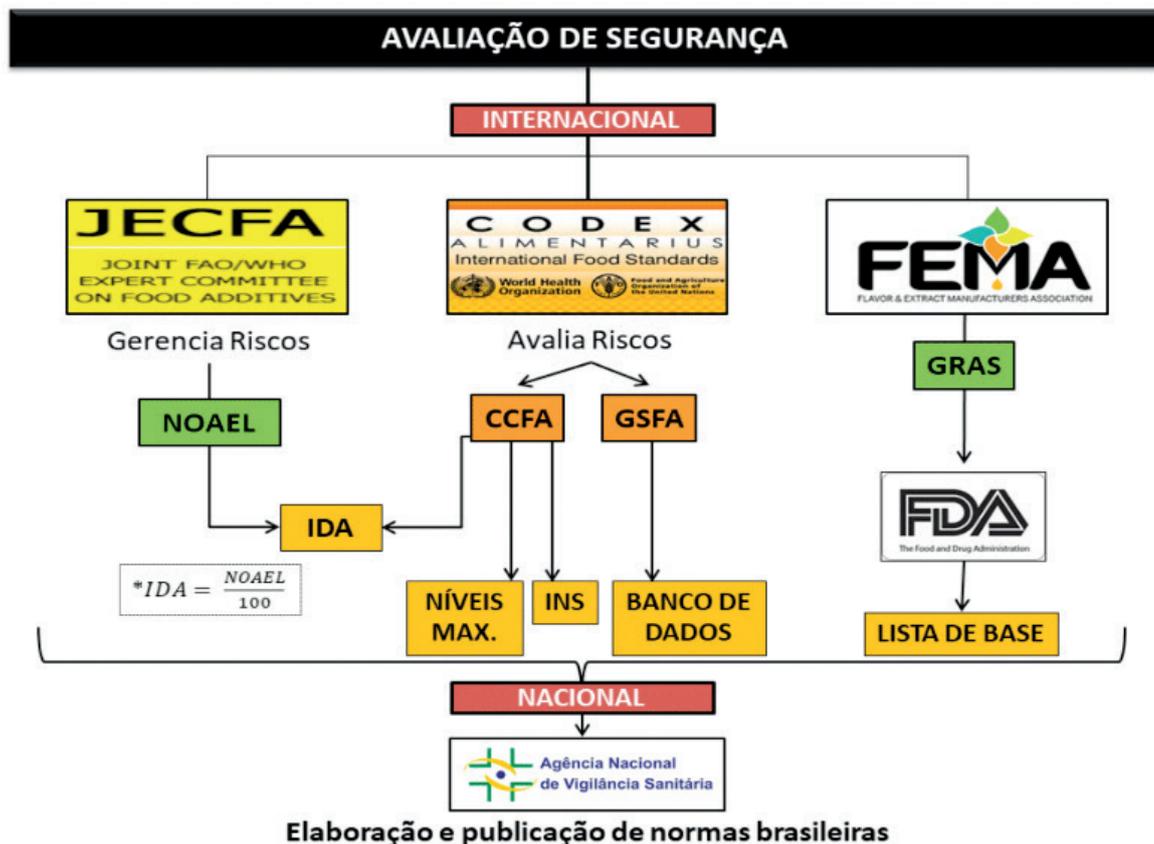


Figura 1 - Resumo dos órgãos reguladores e critérios de avaliação responsáveis pela segurança dos aditivos alimentares. JECFA: *Comitê Misto FAO/OMS de Peritos em Aditivos para Alimentos*; CODEX: *Código Alimentar*; IDA: *Ingestão Diária Aceitável*; NOAEL: *Nível Sem Efeitos Adversos Observáveis*; CCFA: *Comitê Codex de Aditivos Alimentares*; GSFA: *Normas gerais para aditivos alimentares*; INS: *Sistema Numérico Internacional*; FEMA: *Associação de Fabricantes de Sabor e Extração*; GRAS: *Geralmente Reconhecido como Seguro*; FDA: *Administração de Drogas e Alimentos*; ANVISA: *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*.

Quanto à classificação internacional dos aditivos alimentares, o Brasil tem algumas discordâncias (BRASIL, 1997; BRANEN et al., 2002; REGULAMENTO, 2008). A ANVISA, o órgão responsável para elaboração e publicação da legislação que dispõe sobre o uso de aditivos com base em legislação internacional, publicou a Portaria nº 540, em 27 de outubro de 1997, esta classifica os aditivos de acordo com a função nos alimentos, incluindo: Agente de Massa, Antiespumante, Antiumectante, Antioxidante, Corante, Conservador, Edulcorante, Espessantes, Geleificante, Estabilizante, Aromatizante, Umectante, regulador de acidez, Acidulante, Emulsionante/Emulsificante, Melhorador de Farinha, Realçador de Sabor, Fermento Químico, Glaceante, Agente de Firmeza, Sequestrante, Estabilizante de cor e Espumante (BRASIL, 1997). Mais recentemente, a divisão em aditivos alimentares é organizada em classes e subdivisões de acordo a função exercida por cada representante do grupo (**Figura 2**).



Figura 2 - Representação esquemática da classificação dos aditivos alimentares segundo a Portaria 540/1997 da ANVISA.

Mesmo sob revisão periódica dos critérios de segurança alimentar, tais como IDA, GRAS e INS, uma série de consequências danosas tem sido relatadas, uma vez que o seu consumo excessivo, principalmente de aditivos sintéticos, tem resultado em problemas de saúde e levado à remoção do mercado (CAROCHO et al., 2014). Portanto, é necessário prudência e atenção aos possíveis riscos toxicológicos que podem ser ocasionados pela ingestão dentro da IDA e/ou excessivamente acima dela (EMERTON; CHOI, 2008; AOKI, SHEN; SAIJO, 2010).

3 | ROTULAGEM DE ADITIVOS ALIMENTARES

A rotulagem de alimentos como um aporte de informações para que o consumidor possa optar por uma dieta mais saudável sempre foi considerada como um impasse quanto à descrição correta dos aditivos alimentares presentes nos alimentos e efeito na saúde humana (MELLO et al., 2015). Ao mesmo tempo, o acesso a essa informação atende às exigências da legislação e impulsiona investimento, por parte da indústria, na melhoria do perfil nutricional dos produtos cuja composição declarada pode influenciar o consumidor quanto à sua aquisição (LOBANCO et al., 2009).

Dessa forma, de acordo a ANVISA para as diretrizes de rotulagem nutricional da ANVISA no Art 9º do DECRETO Nº 55.871, DE 26 DE MARÇO DE 1965 recomendam “Os alimentos que contiverem aditivos deveriam trazer, na rotulagem, a indicação dos aditivos utilizados, explicitamente ou em código, a juízo da autoridade

competente, devendo, porém, em ambos os casos, ser mencionada, por extenso, a respectiva classe” (BRASIL, 1965).

A rotulagem de alimentos embalados deve obedecer ao disposto na Resolução RDC nº 259, de 20 de setembro de 2002. Em análise dos rótulos e dos valores nutricionais, atualmente devem ser declarados na lista de ingredientes a função principal ou fundamental do aditivo no alimento, seu nome completo ou seu número do INS, ou ambos. Quando houver mais de um aditivo alimentar com a mesma função, pode ser mencionado um em continuação ao outro, agrupando-os por função. Os aditivos alimentares devem ser declarados depois dos ingredientes. Para os casos dos aromas/aromatizantes declara-se somente a função e, optativamente sua classificação, conforme estabelecido em Regulamentos Técnicos sobre Aromas/Aromatizantes. Dentre as funções dos aditivos estão: Acidulantes, estabilizantes, aromatizantes, antioxidantes, e corantes, mas não identificados em quantidade (MACHADO, 2015).

Os princípios gerais de rotulagem no Brasil do regulamento Técnico Mercosul com normas dos aditivos e ou os produtos alimentícios empregados na elaboração dos aromas quanto à rotulagem estabelecem ser necessário declarar o nome de cada substância que compõe o aroma, sendo suficiente designá-lo em conjunto com a palavra “aromatizante” ou “aroma”, indicando sua classificação como natural, idêntico ao natural ou artificial (BRASIL, 2007).

A obrigatoriedade e a padronização dos critérios descritos pela rotulagem geral nutricional ou por àquele referente aos alimentos com características específicas representa um avanço para a prevenção de risco do consumidor. As informações exigidas na rotulagem obrigatória nutricional de alimentos e bebidas incluem tabela nutricional, marca, nome fantasia, identificação de origem, instruções de uso e modo de preparar e a lista de ingredientes. Porém, os aditivos alimentares e os coadjuvantes estão entre os produtos que estão dispensados da rotulagem nutricional obrigatória, dentro da lista de ingredientes (MACHADO, 2015) (**Figura 3**).

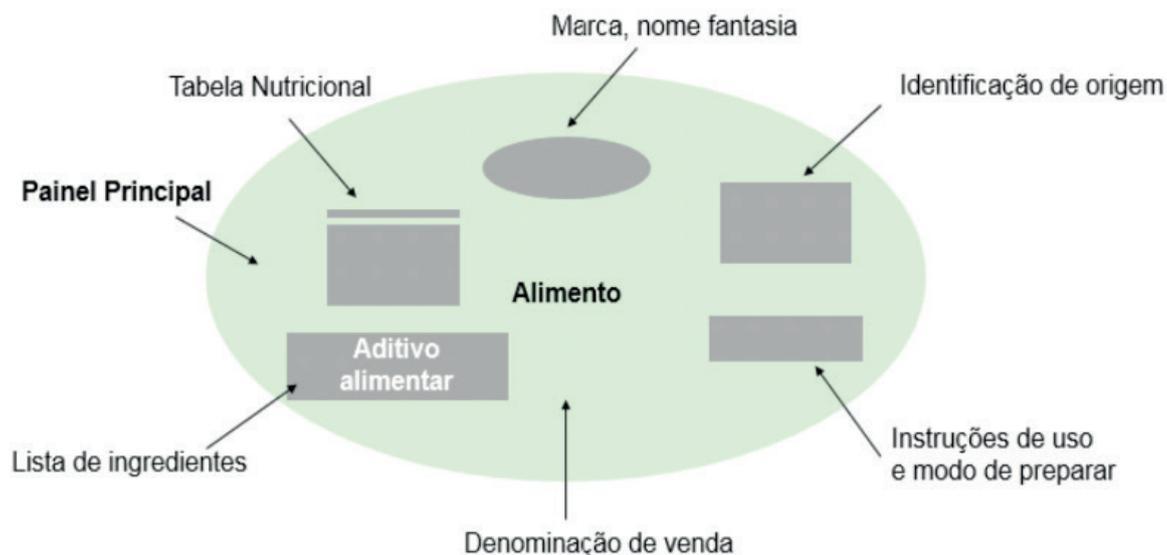


Figura 3 - Ilustração esquemática de informações de um rótulo.

Ainda em 2007, a Portaria nº 3.092 declara o Acordo de Cooperação entre o Ministério da Saúde e a Associação Brasileira das Indústrias de Alimentação – ABIA e aborda a necessidade de elaborar rótulos de alimentos que sejam objetivos, claros e coerentes e que, no caso de uso de informações sobre propriedades funcionais e/ou de saúde, que estas estejam de acordo com a legislação em vigor, ou seja, que estejam baseadas em evidências científicas e que ajudem os consumidores adotar decisões saudáveis com respeito à saúde do consumidor.

Atualmente, existe uma tendência mundial de reformulação de alimentos e bebidas processadas com o propósito de reduzir o uso de aditivos alimentares e tornar a lista de ingredientes mais simples e compreensível. Esse processo tem sido motivado, em parte, pelo impacto negativo que a presença de aditivos causa na avaliação da qualidade e segurança dos alimentos pelos consumidores. Além disso, verifica-se uma crescente preocupação científica e regulatória quanto à segurança de certos aditivos e sua forma de declaração na rotulagem (KAPTAN; KAYISOGLU, 2015).

A importância de se evitar o consumo de alimentos ultraprocessados, os quais geralmente apresentam maiores quantidades de aditivos alimentares, também é reforçada pelo Guia Alimentar para a População Brasileira. Esse documento recomenda que a quantidade e os nomes dos ingredientes declarados na lista de ingredientes sejam utilizados para auxiliar na identificação de produtos que deveriam ter seu consumo evitado (AOKI et al., 2010).

Embora a reformulação da composição e rotulagem dos produtos processados possa contribuir para torná-los mais adequados às necessidades dos consumidores, em certos casos essas iniciativas podem ser conduzidas apenas como uma estratégia de *marketing*, sem que exista qualquer vantagem nutricional, de qualidade ou de

segurança para o consumidor. Nessas situações, é comum que os dispositivos legais sobre rotulagem de alimentos não sejam observados, expondo o consumidor a informações incompletas e demasiadamente técnicas que podem causar enganos e colocar em risco sua saúde. Nesse sentido, a Gerência Geral de Alimentos (GGALI) tem recebido diversos questionamentos e denúncias sobre a veiculação de alegações de conteúdo para aditivos alimentares na rotulagem de alimentos industrializados. Essas alegações geralmente destacam a ausência de aditivos alimentares classificados como artificiais (ex. sem adição de corantes artificiais, sem aromatizantes artificiais); a presença de aditivos alimentares classificados como naturais (ex. contém corantes naturais); a ausência de certas classes de aditivos alimentares (ex. sem conservantes); ou, ainda, a ausência de aditivos alimentares específicos (ex. livre de ácido fosfórico). (BRASIL, 2016).

Vale destacar que essas denúncias indicam que o uso de alegações com finalidade promocional tem se tornado uma prática cada vez mais comum no mercado brasileiro, sem que existam critérios claros e padronizados para sua utilização ou qualquer benefício evidente para os consumidores em relação à segurança ou qualidade do produto. Além disso, algumas denúncias demonstram que essas alegações têm gerado interpretações equivocadas em relação à verdadeira composição e qualidade do produto, colocando em risco a saúde dos consumidores, especialmente de grupos populacionais mais vulneráveis, como indivíduos com alergias ou intolerâncias alimentares a aditivos.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O emprego de aditivos justifica-se por razões tecnológicas, nutricionais ou sensoriais. No entanto, a necessidade tecnológica do uso de um aditivo deve ser justificada sempre que proporcionar vantagens de ordem tecnológica e não quando estas possam ser alcançadas por operações de fabricação mais adequadas ou por maiores precauções de ordem higiênica ou operacional. Portanto, o uso dos aditivos deve ser limitado a alimentos específicos, em condições específicas e ao menor nível para alcançar o efeito desejado em concentrações tais que sua ingestão diária não supere os valores recomendados de IDA.

Assim, a utilização de aditivos em alimentos é regulada por Legislação própria e todos os aditivos alimentares devem ser autorizados por órgão específico antes de ser utilizado no processamento tecnológico de alimentos e bebidas. Vale considerar também que, a autorização dos aditivos é concedida mediante a demonstração da sua inocuidade para a saúde do consumidor através da realização de estudos toxicológicos rigorosos e da demonstração da sua necessidade tecnológica, feitos por autoridades reconhecidas (FAO/OMS; ANVISA; RDC N° 27/2010). Depois de

autorizados, os aditivos podem ser reavaliados se surgir alguma suspeita sobre a sua inocuidade (BRASIL, 1997).

REFERÊNCIAS

AOKI, K.; SHEN, J.; SAIJO, T. **Consumer reaction to information on food additives: Evidence from an eating experiment and a field survey.** Journal of Economic Behavior & Organization, v.73, p.433-438, 2010.

ALL FLAVORS. **Os aromas e os alimentos.** 2016. Disponível em: <http://aditivosingredientes.com.br/upload_arquivos/201601/2016010985235001454074039.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2017.

AMCHOVA, P.; KOTLOVA, H.; RUDA-KUCEROVA, J. **Health safety issues of synthetic food colorants.** Regulatory Toxicology and Pharmacology, v.73, n.3, p.914-922, 2015.

ANTUNES, L. M. G.; ARAÚJO, M. C. P. **Mutagenicidade e antimutagenicidade dos principais corantes para alimentos.** Revista de Nutrição, v.13, n.2, p.81-88, 2000.

BRANEN, A. L.; DAVIDSON, P. M.; SALMINEN, S.; THORNGATE, J. H. **Food additives.** New York: Marcel Dekker, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Decreto nº 55871, de 26 de março de 1965.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/DECRETO%20BN%25C2%25BA%2B55.871%252C%20BDE%2B26%2BDE%2BMAR%25C3%2587O%2BDE%2B1965.pdf/59b8704c-52f4-481d-8baa-ac6edadf6490>. Acesso em: 09 abr. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional 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://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/540_97.htm>. Acesso em: 16 agos. 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. **Guia de procedimentos para pedidos de inclusão e extensão de uso de aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia de fabricação na legislação brasileira.** 2009. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/389979/Guia+de+Procedimentos+para+Pedidos+de+Inclus%C3%A3o+e+Extens%C3%A3o+de+Uso+de+Aditivos+Alimentares+e+Coadjuvantes+de+Tecnologia+de+Fabrica%C3%A7%C3%A3o+na+Legisla%C3%A7%C3%A3o+Brasileira.pdf/ad2f1a36-276c-4115-ba6b-62ccf3305400>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para comprovação da segurança de alimentos e ingredientes.** 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/395734/Guia+para+Comprova%C3%A7%C3%A3o+da+Seguran%C3%A7a+de+Alimentos+e+Ingredientes/f3429948-03db-4c02-ae9c-ee60a593ad9c>>. Acesso em: 23 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Gerencia Geral de Alimentos. Codex Alimentarius.** 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388701/Codex+Alimentarius/10d276cf-99d0-47c1-80a5-14de564aa6d3>>. Acesso em: 23 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informe Técnico n. 70,**

de 19 de janeiro de 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388729/Informe+T%C3%A9cnico+n%C2%BA+70%2C+de+19+de+janeiro+de+2016/a070fe43-0e4e-4581-b3a1-7b1051965575>>. Acesso em: 15 jan. 2019.

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, p.377-399, 2014.

CAROCHO, M.; MORALES, P.; FERREIRA, I. C. F. R. **Natural food additives: Quo vadis?** *Trends in Food Science & Technology*, v.45, p.284-295, 2015.

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.

CHEESEMAN, M. A. **Artificial food color additives and child behavior.** *Environ Health Perspect*, v.20, p.15-16, 2012.

CODEX ALIMENTARIUS. **Guidelines for Simple Evaluation of Dietary Exposure to Food Additives CAC/GL 3-1989.** 2014. Disponível em: <<http://down.40777.cn/standard/10/CAC-GL%2003-1989%20GUIDELINES%20FOR%20SIMPLE%20EVALUATION%20OF%20FOOD%20ADDITIVE%20INTAKE.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2017.

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, 2009.

EMERTON, V; CHOI, E. **Essential guide to food additives.** Cambridge: Lealtherthead Publishing, 2008. 320p.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Overview of food ingredients, additives & colors. International Food Information Council (IFIC) and U.S. Food and Drug Administration.** 2010. Disponível em: <https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm094211.htm>. Acesso em: 10 out. 2017.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA Basics. Does FDA approve the color additives used in food? If so, how does FDA determine their safety?** 2016. Disponível em: <http://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm488219.htm>>. Acesso em: 20 nov. 2017.

FOOD INGREDIENTS BRASIL. **Dossiê Conservantes.** Edição 42, p. 21. 2017. Disponível em: <http://revistafi.com.br/upload_arquivos/201711/201711_10730727001512043728.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2017.

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). **FACT SHEET - WHAT IS JECFA?** 2001. Disponível em: <<ftp://193.43.36.92/es/esn/jecfa/what-e.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2017.

KAPTAN, B.; KAYISOGLU, S. **Consumers' attitude towards food additives.** *American Journal of Food Science and Nutrition Research*, v.2, p.21-25, 2015.

KONISHI, Y.; HAYASHI, S.; FUKUSHIMA, S. Regulatory forum opinion piece*: Supporting the Need for International Harmonization of Safety Assessments for Food Flavoring Substances. *Toxicologic Pathology*, v.42, p.949-953, 2013.

LEE, J. S. **Perception on nutrition labeling of the processed food among elementary school teachers in Busan.** *Korean Journal of Community Nutrition*, v.14, n.4, p.430- 440, 2009.

LOBANCO, C. M.; VEDOVATO, G. M.; CANO, C. B.; BASTOS, D. H. M. **Fidedignidade de rótulos de**

alimentos comercializados no município de São Paulo, SP. Rev Saúde Pública, v.43, n.3, p.499-505, 2009.

MACHADO, R. L. P. **Manual de rotulagem de alimentos.** Rio de Janeiro: Embrapa Agroindústria de Alimentos, 2015. 24p.

MELLO, A. V.; ABREU, E. S.; SPINELLI, M. G. N. **Avaliação de rótulos de alimentos destinados ao público infantil de acordo com as regulamentações da legislação brasileira.** Journal of the Health Sciences Institute, v.33, n.4, p.351-359, 2015.

PRADO, M. A.; GODOY, H. T. **Corantes artificiais em alimentos.** Alimentos e Nutrição Araraquara, v.14, n.2, p.237-250, 2003.

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.

QIU, S.; WANG, J. The prediction of food additives in the fruit juice based on electronic nose with chemometrics. Food Chemistry, 2017.

REGULAMENTO. **REGULAMENTO (CE) N. 1333/2008 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 16 de Dezembro de 2008 relativo aos aditivos alimentares.** Disponível em: <<http://www.ibravim.org.br/admin/arquivos/leis/1456260763.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2017

SAHU, S. C. **Food additives: A special issue of the journal Food and Chemical Toxicology.** Food and Chemical Toxicology, v.107 (Part B), p.529, 2017.

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.1, n.7, p.1054-1060, 2011.

SILVA, S. I. O.; SANTANA, G. M.; SALES, I. M. S.; SOUSA, J. M. C.; PERON, A. P. **Toxicity in food flavorings at the cellular level associated with each other at different doses.** Acta Scientiarum. Biological Science., v.38, n.1, p.77-84, 2016.

SMITH, R. L.; COHEN, S. M.; DOULL, J.; FERON, V. J.; GOODMAN, J. I.; MARNETT, L. J.; MUNRO, I. C.; PORTOGHESE, P. S.; WADDELL, W. J.; WAGNER, B. M.; ADAMS, T. B. Criteria for the safety evaluation of flavoring substances. The expert panel of the flavor and extract manufacturers association. Food and Chemical Toxicology, v.43, p.1141-1177, 2005.

SOMEYA, T. **O procedimento de avaliação de segurança para substâncias aromatizantes no Japão: visão geral e uma perspectiva futura.** Food Foods Ingredients Journal Japanese, v.217, p.151-156, 2012.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Food additives.** 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/food-additives/en/>>. Acesso em: 09 nov. 2017.

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.

APLICAÇÕES TECNOLÓGICAS DE BIOADITIVOS ALIMENTARES E EFEITOS SOBRE FATORES DE TRANSCRIÇÃO GÊNICA

Data de aceite: 14/02/2020

Joilane Alves Pereira-Freire

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

Ana Cibele Pereira Sousa

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

Rafaella Cristhine Pordeus Luna

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

Fernanda Maria de Carvalho Ribeiro

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

George Laylson da Silva Oliveira

Setor de Biologia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso – MT

Stella Regina Arcanjo Medeiros

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

RESUMO: Aditivos alimentares são usados há séculos, como o cloreto de sódio, ervas e especiarias para conservar produtos perecíveis. Atualmente, a lista de aditivos é bem mais

extensa é assim como suas aplicações, porém pesquisas apontam potenciais efeitos deletérios sob a saúde. Assim, as indústrias têm procurado alternativas para aumentar a produção tecnológica utilizando-se de substâncias naturais, promovendo a substituição dos aditivos tradicionais pelos bioaditivos obtidos inclusive por vias biotecnológicas, como enzimas e microrganismos. Essa inovação tecnológica reduz danos ambientais ao demandarem menores custos energéticos na sua produção. Portanto, os bioaditivos configuram uma tendência crescente em detrimento dos aditivos convencionais, pois não tem impacto direto ao meio ambiente e ao alimento e até mesmo pode-se agregar alguma substância com alegação de benefício à saúde, respeitando-se para isso os limites de ingestão diária aceitável. Diante disso, este capítulo busca reunir um levantamento dos principais bioaditivos utilizados na indústria, destacar as implicações advindas do uso destes sob a saúde e seus efeitos na expressão gênica.

PALAVRAS-CHAVE: Bioaditivos. Biotecnologia. Expressão gênica.

TECHNOLOGICAL APPLICATIONS OF FOOD
BIOADITIVES AND EFFECTS ON GENE

ABSTRACT: Food additives has been used for centuries by ancient civilizations such as sodium chloride, herbs and spices in order to preserve perishable products. Currently, the list of additives and their applications is extensive, but research indicates potential deleterious effects upon health. So, industries have been looking for alternatives to increase technological production using natural substances, promoting the substitution of traditional additives by bioadditives, some of them obtained by biotechnology, such as enzymes and microorganisms. This technological innovation reduces environmental damage by requiring lower energy costs in its production. Therefore, bioadditives are been more used at the expense of conventional additives because they have no impact on the environment and food and bring technological benefits to the manufacturing process, and may even add some substance with health benefits, considering IDA limits. Therefore, this chapter presents a survey of the main bioadditives used in industry, highlighting the main implications arising from their use on health and their effects on gene expression.

KEYWORDS: Bioadditives. Biotechnology. Gene expression.

1 | INTRODUÇÃO

Os aditivos são utilizados na alimentação humana há séculos, principalmente para garantir a conservação de alimentos. Sua aplicação é datada desde civilizações antigas ao utilizar cloreto de sódio para conservar produtos perecíveis, além de ervas e especiarias que ajudavam a estender o período de utilização dos alimentos daquela época.

Atualmente é extenso o número e as finalidades para quais os aditivos podem ser empregados, e num mesmo alimento pode ser observado um exacerbado número destes que podem ser encontrados, como, por exemplo, macarrão instantâneo (11 aditivos) e mini bolos (16 aditivos). Embora a legislação brasileira exija que as indústrias de alimentos listem todos os aditivos nos rótulos dos alimentos, a quantidade aditiva utilizada não é necessariamente declarada (TEIXEIRA, 2018). Essa crescente utilização de aditivos químicos preocupa órgãos ligados à saúde pública e tem despertado o interesse de pesquisadores, devido aos riscos da utilização desses produtos relacionados ao desenvolvimento de diversas doenças, pois os aditivos alimentares têm sido relacionados a reações alérgicas (ABDELHAKIM et al., 2018), irritabilidade, distúrbios do sono, hiperatividade, câncer (PROQUIN et al., 2017), sensibilização, inflamação tecidual e aumento de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas (KOLLER et al., 2016).

Algumas pesquisas científicas indicam toxicidade dos aditivos tradicionais, e

assim, a indústria tem se movido para aumentar a produção tecnológica para o uso de substâncias naturais, promovendo o crescimento de substituição dos aditivos tradicionais pelos bioaditivos, que podem ser obtidos por vias biotecnológicas, através de enzimas e microorganismos. Esses bioaditivos são inovações tecnológicas que trazem menores danos ambientais ao demandarem menores custos energéticos na sua produção (FELIPE; BICAS, 2016). Porém, mesmo essas substâncias utilizadas como aditivos, que estão presentes naturalmente nos alimentos (bioaditivos), se consumidas em altas concentrações podem causar efeitos adversos à saúde, e assim é estabelecido para tal um limite de ingestão diária aceitável (IDA) e o consumo acima do IDA pode causar toxicidade, incluindo, genotoxicidade e alterações na expressão gênica (PROQUIN et al., 2017; TEIXEIRA, 2018).

Assim biotecnologias em seu sentido mais amplo compreendem a manipulação de microrganismos, plantas e animais, para a obtenção de processos e produtos de interesse. Nesse contexto os bioaditivos configuram uma tendência crescente em detrimento dos aditivos convencionais, pois causam impacto positivo ao alimento ao ser de origem natural que trará benefícios tecnológicos ao processo fabril, e até mesmo podem agregar alguma substância com alegação de benefício a saúde, apenas deve-se respeitar os limites da IDA, como mencionado anteriormente. Conforme indicado na **Figura 1** será destacado nos próximos tópicos alguns estudos e aplicações dos aditivos biológicos.

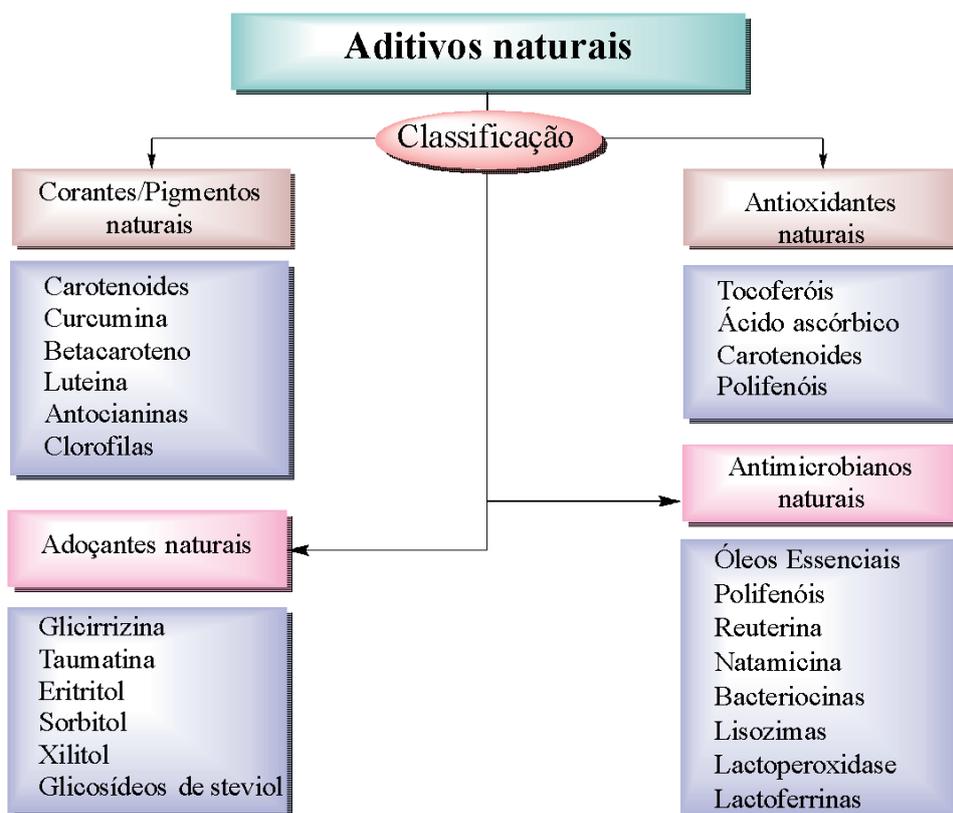


Figura 1 - Classificação por categorias dos aditivos naturais mais comuns.

2 | APLICAÇÕES TECNOLÓGICAS DE BIOADITIVOS

2.1 Biocorantes e pigmentos naturais

As cores e pigmentos presentes naturalmente nos alimentos (muito embora possam apresentar alguma instabilidade na presença de calor, luz e oxigênio) passaram a ser manipulada desde tempos remotos, havendo evidências de que os humanos já utilizavam alguns extratos naturais a fim de prolongar a cor dos alimentos, através de plantas, tinta de lula e pigmentos minerais incluindo alguns danosos a saúde como cobre, chumbo e estanho (SCHWEIGGERT, 2018). Os pigmentos naturais podem ser classificados como orgânicos, inorgânicos, naturais e os biológicos (DARSHAN; MANONMANI, 2015).

Além da função de colorir alimentos e do apelo comercial dessa alegação, os corantes naturais, em destaque para os produzidos por microrganismos, apresentam matriz extensa de pigmentos, e ainda revelam funções biológicas importantes no organismo humano, podendo desenvolver atividades protetoras. A prodigiosina de pigmento vermelho, metabólito secundário bioativo de bactérias *gram* positivas e *gram* negativas, apresenta função pró-apoptótica eficiente contra múltiplas células cancerígenas, inclusive células que são resistentes à fármacos tradicionais, apresentando baixa ou nenhuma toxicidade em células saudáveis (DARSHAN; MANONMANI, 2015). As ficocianinas e ficocianobilinas são corantes naturais utilizados em países como Japão, Tailândia e China para colorir cosméticos, doces, leite fermentado, bebidas suaves e alcoólicas. Não obstante as cores raras das ficocianinas e ficocianobilinas demonstram ainda eficiência na eliminação de EROs (Espécies reativas de oxigênio) (DARSHAN; MANONMANI, 2015; SIMON et al., 2017). A utilização de corantes naturais é fundamental e completamente possível na indústria de alimentos.

Nasce agora uma preocupação crescente a respeito da falta de determinações legislativas de padronização de toxicidade e fiscalização do controle e segurança alimentar na adição dessas substâncias naturais, e em alguns países foi possível registrar violação de segurança alimentar na adulteração dessas colorações, sendo de suma importância que se regulamente a fim de assegurar ao consumidor que busca alimentos mais naturais, efetiva segurança alimentar e melhor qualidade de vida (ESIMBEKOVA et al., 2017). A **Tabela 1** demonstra a variedade de alguns pigmentos já utilizados na indústria de alimentos em alternativa às fontes sintéticas.

Substância	Fonte	Coloração	Benefício à saúde	Referência
Carotenos: Alfa/ beta caroteno Licopeno	Plantas, algas, fungos e bactérias	Amarelo-alaranjado e Vermelho	Atividade pró-vitamina A	SHEN et al., 2014; RODRIGUEZ-CONCEPCION et al., 2018.
Xantofilas: Luteína; Zeaxantina, Mixol; Osciloxantina, Aloxantina e Astaxantina	Plantas e frutos Peixes, crustáceos, aves e microorganismos	Amarelo; marrom avermelhado Rosa-avermelhado	Retardar o início da degeneração macular relacionada à idade (DMRI)	KRUGER et al., 2002; JONES et al., 2005; AMBATI et al., 2014
Dicinomoilmetânicos: Curcuma	Curcuma longa	Amarelo-alaranjado	Redução de resposta inflamatória e estresse oxidativo	CHEN et al., 2013; GÓMEZ-ESTACA et al., 2015; EL-DESOKY et al., 2017.
Betanina: Betacianinas Beta-ananinas	Beterraba Pitaya; Amarantho	Vermelho-violeta Laranja-amarelas	Antioxidante Regulador de genes	ESATBEYOGLU et al., 2015; MARTINS et al., 2017; CHHIKARA et al., 2019;.
Antocianos: Antocianinas Elagitaninos conservante e estabilizante	Cascas e Extrato de casca de romã; frutas vermelhas; uva Rabanete vermelho	Vermelho	Antioxidante natural, prebióticos	AKHTAR et al., 2015; PEREIRA-FREIRE et al., 2018
Porfirínicos (clorofilas)	Algas e microalgas marinhas <i>Thylakoids</i> e cloroplastos	Verde	Atividade antimutagênica e anti genotóxica	BEGUM et al., 2015
Iso-aloxazínicos Riboflavina, vitamina B2	Carnes, leites, ovos, cereais e vegetais verde-escuro *produção industrial <i>Bacillus subtilis</i> e <i>Ashbya gossypii</i>	Amarelo-laranja	Precursor de enzimas, reparos em DNA, metabolismo de lipídios, degradação de compostos químicos, inibe estresse oxidativo, regulação do relógio biológico.	SOUZA et al., 2005; GIMÉNEZ et al., 2015; SCHWECHHEIMER et al., 2016; REVUELTA et al., 2017

Tabela 1 - Pigmentos utilizados na indústria de alimentos em alternativa às fontes sintéticas.

2.2 Conservantes naturais: antioxidantes, antimicrobianos e inibidores enzimáticos

Atualmente, existe uma ampla utilização de conservantes na indústria alimentar, e alguns estudos sugerem que os aditivos tradicionais apresentam efeitos deletérios a saúde humana, em vários níveis e em diversos órgãos (ZENGIN et al., 2011; ESIMBEKOVA et al., 2017; DEGHAN et al., 2018; NOWAK et al., 2018). De modo que, os conservantes naturais podem ser uma excelente alternativa para a indústria, muitos apresentam característica antioxidante, bem como ação antimicrobiana, aumentando a vida de prateleira do produto adicionado sem prejuízo nutricional e sensorial. Esses conservantes naturais, incluindo os compostos fenólicos extraídos

da Camomila (*Matricaria recutita* L), são mais efetivos em sua ação antioxidante em iogurtes quando comparado a aditivos sintéticos tradicionais (CALEJA et al., 2016). Conforme representado na **Figura 2**, os antioxidantes são um grupo de conservantes alimentares que retardam ou impedem a deterioração dos nutrientes pelo controle radicais livres [espécies reativas derivadas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs)].

Nas carnes o crescimento microbiano, perda de cor e oxidação lipídica são os primeiros fatores de deterioração que encurtam sua validade, essas modificações afetam a qualidade do produto interferindo na absorção de nutrientes presentes na carne como ácido fólico e proteínas, e ainda estão associadas a patologias na mucosa gastrointestinal e produção de compostos mutagênicos, sendo que a opção de conservantes industrial para carnes o sal, nitrito e nitratos também são associada a riscos aumentados para desenvolvimento de patologias. Testes foram feitos observando o efeito inibitório de microorganismo em carne suína, bovina e aves com extratos de canela, orégano, cravo, extrato de casca de pinheiro, alecrim, *bearberry*, ameixa, *cranberry*, romã e extrato de semente de uva e a conclusão mostrou que todos apresentam algum benefício, com destaque para o cravo-da-índia com maior atividade bacteriana e efeito antioxidante (SHAN et al., 2009; KARRE et al., 2013; FALOWO et al., 2014; GIMÉNEZ et al., 2015; OSWELL et al., 2018).

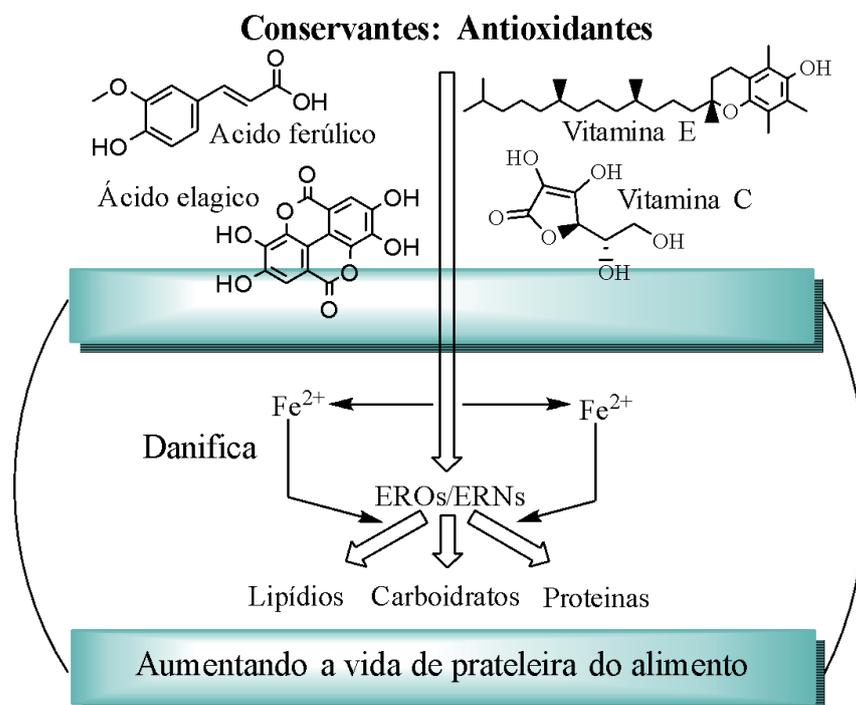


Figura 2 - Conservantes em alimentos que retardam ou impedem a deterioração dos nutrientes pelo controle de radicais livres.

Muitos alimentos são de curta durabilidade e de alto risco microbiológico de modo

que podem sofrer deterioração rapidamente em virtude de sua composição química composta de alto teor de água e nutrientes, pouco tecido conjuntivo e pH neutro. Como exemplo desses alimentos, têm-se os peixes e mariscos que rapidamente após a captura é possível observar alteração do odor, textura e sabor do produto. Como alternativa para evitar essas modificações no produto, existe atualmente a utilização dos fitoquímicos (polifenóis, flavonoides, taninos, alcalóides, terpenóides, isotiocianatos, lectinas e polipeptídeos) extraídos de plantas que possuem ação antimicrobiana (SIMON et al., 2017; RÍOS et al., 2018) e são potentes agentes antioxidantes (ALVES et al., 2016; GOKOGLU, 2018; PEREIRA-FREIRE et al., 2018).

A biotecnologia desenvolve pesquisas que ampliam o conhecimento da utilização e mecanismos de ação desses bioaditivos, de modo que interfiram cada vez menos no produto original. Algumas enzimas, composta de oligopeptídeos de aminoácidos, naturalmente encontrado nos sistemas de defesa de organismos vivos, participam da proteção dos pescados e moluscos como a lisozima, lactoferrina, ova-transferrina, pleurocidina, defensinas e quitosana, estas substâncias apresentam elevado espectro bactericida e bacteriostático (SHIMIZU et al., 2016).

Vale ainda destacar a utilização da transgenia aplicada à indústria de alimentos. Essa pode ser dividida em pelo menos três grupos de aplicação: agricultura, medicina e indústria. Segundo Pereira (2008), a transgenia na indústria transforma os animais em biorreatores. Um exemplo é a cabra transgênica que produz em seu leite uma proteína da teia de aranha. A purificação em grande escala desses polímeros a partir do leite permite a criação de um material leve e flexível com enorme resistência, que poderá ser usado em aplicações militares (coletes e uniformes a prova de bala) e médicas (fio de sutura), entre outras.

2.3 Fitoquímicos com função de aditivo alimentar em nanossistemas e biofilmes de embalagens inteligentes

Muitos fitoquímicos são de grande interesse mercadológico, e nos últimos anos aumentou o número de patentes de vários compostos advindos de plantas com funções de aditivos industriais, e muitos desses fitoquímicos apresentam inúmeros benefícios à saúde humana (DAGLIA et al., 2014; ORDAZ-TRINIDAD et al., 2015). Devido aos receios do uso de aditivos alimentares sintéticos inseridos em alimentos industrializados, a tendência é ampliar e expandir os métodos de conservação indireto, de forma que as embalagens inteligentes estão sendo cada vez mais pesquisadas e, os extratos de vários compostos naturais como o alecrim, estão sendo empregados nessas embalagens com ação antioxidante e antimicrobiana, formando filmes de embalagem biodegradável (SANCHES-SILVA et al., 2014).

Certamente que a biotecnologia sustentável é o caminho para melhorar

a qualidade de vida da população e ampliar o consumo de recursos naturais (PEREIRA-FREIRE et al., 2018). Outro ponto a considerar são as pesquisas com nanossistemas de encapsulamento de compostos antioxidantes e antimicrobiano que estão sendo testados para que essas substâncias sejam ativadas no alimento estendendo a validade dos produtos, além disso, embalagens comestíveis também são vistas como o próximo passo de condutas a serem tomadas e aceitas em diversos lugares (GOMEZ-ESTACA et al., 2015; VENKATASUBBU et al., 2016; ZAMBRANO-ZARAGOZA et al., 2018).

3 | EDULCORANTES: ADIÇÃO DE SABORES AOS ALIMENTOS INDUSTRIALIZADOS

Os edulcorantes são definidos pela Portaria nº 540, de 27 de outubro de 1997, como “substâncias diferentes dos açúcares que conferem sabor doce aos alimentos” (BRASIL, 1997). Estão disponíveis em texturas diferentes como pós e xaropes, e além de conferir sabor doce aos alimentos, podem ter outras funções tecnológicas apresentando ou não valor calórico nutricional (BRASIL, 2008).

Atualmente, muitos consumidores têm optado cada vez mais por produtos com edulcorantes em sua composição ou adoçantes naturais derivados de plantas, que tenham doçura e menor quantidade calórica possível (PARKER, 2018; SEKI et al., 2018), de modo que é relevante conhecer os edulcorantes que apresentam menor teor calórico que possa atuar em substituição ao açúcar convencional. Essas substâncias estão descritas a seguir:

3.1 Álcool poli-hídrico

Os polióis também conhecidos como álcoois de açúcares ou álcoois polihídricos compreendem 7 tipos: sorbitol, xilitol, maltitol, manitol, eritritol, isomalte e lactitol são carboidratos de pouca digestibilidade presentes naturalmente em frutas, legumes, cogumelos e no organismo humano. Os compostos da **Figura 3** são conhecidos na indústria de alimentos como açúcar em massa pois adicionam volume aos produtos. Além de adicionarem sabor, retêm umidade e a textura auxiliando na preservação do alimento; não escurecem quando aquecidos, e devido sua digestibilidade incompleta fornecem apenas 2 kcal por grama. Outro ponto importante desses produtos é que possuem índice glicêmico menor que os açúcares convencionais, tornando estes uma opção para serem consumidos por diabéticos. Além disso, o autor relata que podem ser usados como probióticos e por não serem fermentados por bactérias são usados como agentes anticárie em gomas de mascar (GREMBECKA, 2015).

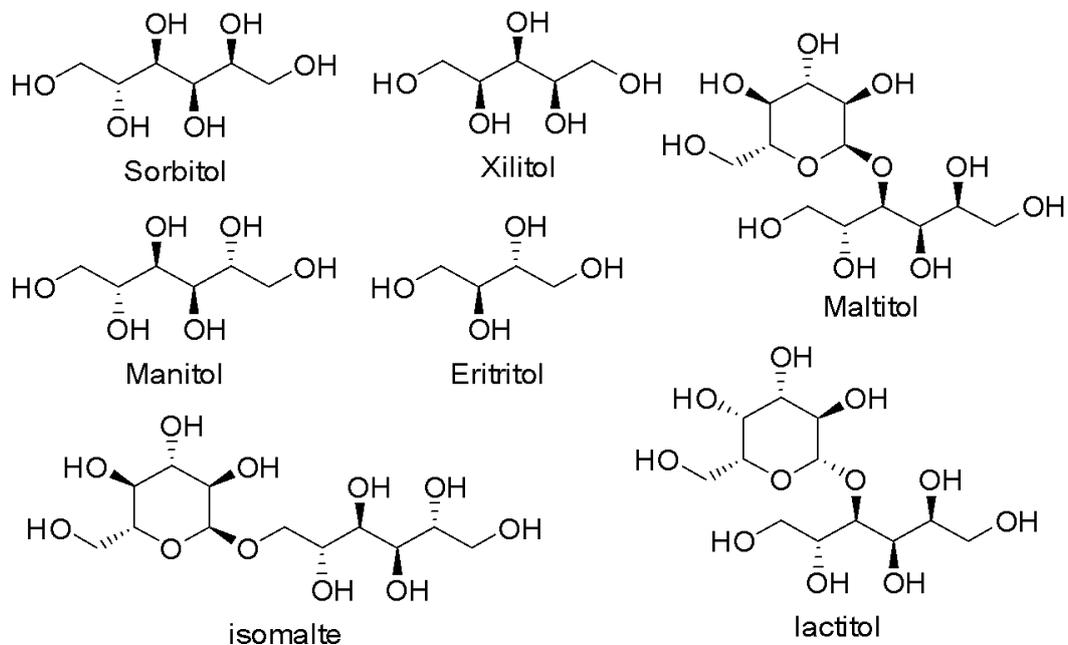
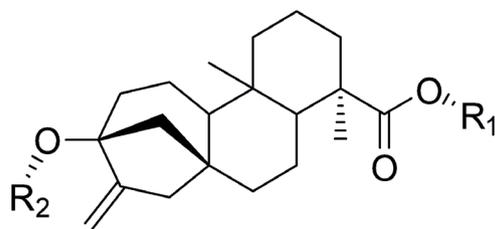


Figura 3 - Adoçantes constituídos por álcool polihídrico.

3.2 Stevia

Stevia rebaudiana Bertoni é um arbusto que tem origem na América do Sul, é considerado um adoçante não calórico, considerado em média 200 vezes mais doce que a sacarose (PERRIER et al., 2018). Em alguns países como Japão, China, Rússia, Coreia, Paraguai, Argentina, Indonésia, Malásia, Austrália, Novo Zelândia e América do Sul, *S. rebaudiana* é amplamente utilizada em chás, remédios, alimentos e bebidas. É considerada segura pela Comissão Europeia desde 2011 para utilização em produtos industriais (ASHWELL, 2015; GREMBECKA, 2015).

Os componentes de sabor doce da *S. rebaudiana* são denominados glicosídeos de steviol representados na **Figura 4**. Apresentam estabilidade em altas temperaturas podendo ser usados em alimentos cozidos e aquecidos, além de ser também estável em meio ácidos e alcalinos. Não sofrem escurecimento e não fermentam, sendo assim pode ser armazenado por longos períodos, além de apresentar atividade antimicrobiana, possíveis ação não redução da glicemia de diabéticos e ação antioxidante (PERRIER et al., 2018).



Compostos	R ₁	R ₂
Rebaudiosídeo A (Reb A)	β-glc-	(β-glc) ₂ -β-glc-
Rebaudiosídeo B (Reb B)	H	(β-glc) ₂ -β-glc-
Rebaudiosídeo C (Reb C)	β-glc-	(β-glc), α-rha-)-β-glc-
Rebaudiosídeo D (Reb D)	β-glc-β-glc-	(β-glc) ₂ -β-glc-

Figura 4 - Estruturas dos glicosídeos de steviol.

3.3 Taumatina

A taumatina é uma mistura de duas proteínas extraídas de uma planta da África ocidental (*Thaumatococcus daniellii*) com alto poder edulcorante, solúvel em água e resistente a altas temperaturas, além de ser estável em pH ácido (KANEKO; KITABATAKE, 2001) e possuir 200 vezes mais doçura que a sacarose. Por ser uma proteína seu valor calórico e de 4 kcal por grama, no entanto devido seu alto potencial de doçura o valor adicionado aos alimentos é insignificante. Este produto é usado no Japão desde 1979 e é considerado seguro nos Estados Unidos desde 1984, usado principalmente em gomas de mascar. Outros adoçantes naturais como a monelina, miraculina, neohesperidina dihidrochalcona, xarope de milho, yacon e hernandulcina são alternativas de alto impacto para substituição dos açúcares convencionais na indústria que além de conferir sabor, agregam valor por possuírem menos calorias que o açúcar tradicional e ainda podem apresentar efeitos funcionais (ALONSO, 2010).

4 | ADITIVOS ALIMENTARES E EXPRESSÃO GÊNICA

O efeito dos aditivos alimentares sobre fatores de transcrição gênica ainda é uma área a ser explorada. Os fatores de transcrição são proteínas que se ligam em sequências específicas de nucleotídeos na região promotora dos genes, induzindo a transcrição gênica. A transcrição gênica é um processo rigidamente controlado e sofre influência de diversos fatores ambientais, como a dieta (LUNA, 2019).

Um estudo avaliou as alterações nos níveis de expressão de RNA mensageiro (mRNA) dos fatores de transcrição PPAR-α, PPAR-γ e do fator de necrose tumoral α (TNF-α). Proliferadores de peroxissomas (PPARs) estão envolvidos na transcrição de genes que codificam proteínas do metabolismo de lipídios e carboidratos, termogênese e processos inflamatórios. Quarenta ratos adultos *Sprague-Dawley*

foram distribuídos em quatro grupos e receberam água por via oral com aditivos amplamente utilizados: pirofosfato (SAPP) (12,6mg / kg), ácido cítrico (CA) (180mg / kg), ou acetato de sódio (SA) (13,5mg / kg), diariamente por 90 dias. Observou-se regulação negativa de PPAR- α e PPAR- γ e positiva de TNF- α . Estes resultados indicam que altas doses de SAPP, SA e CA exercem efeitos hematotóxicos e imunotóxicos com exposição a longo prazo (ABD-ELHAKIM et al., 2018).

Vale aqui destacar estudos que avaliaram danos ao DNA a partir do consumo excessivo de aditivos são mais frequentes. O corante, o dióxido de titânio (TiO₂), usado para branquear produtos alimentícios como molhos para saladas, gomas de mascar, biscoitos e doces, foi classificado pela Agência Internacional para Pesquisa do Câncer, *International Agency for Research in Cancer* (IARC), como possível carcinogênico (PROQUIN et al., 2017). Um estudo que avaliou a administração diária a longo prazo de ácido benzóico (BA), sorbato de potássio (PS), clorofila (CPL), tartrazina (TAZ) e hidroxianisol butilado (BHA) sugere a ocorrência de alterações hepato-renais e danos no DNA de ratos. Os pesquisadores observaram que a maioria dos aditivos alimentares testados podem provocar genotoxicidade e hepato-nefropatia, esses resultados indicam a gravidade do consumo dessas substâncias para a saúde humana. Portanto, é necessário informações adicionais sobre os efeitos nocivos dos aditivos alimentares, bem como o impacto sobre a expressão gênica, e mais atenção deve ser dada ao uso de substitutos naturais (ABD-ELHAKIM et al., 2018).

Problemas acerca da regulamentação dos aditivos alimentares tem sido alvo de preocupação na comunidade científica. Uma declaração da Academia Americana de Pediatria chama atenção para a necessidade de testes governamentais mais rigorosos e regulamentação de produtos químicos usados como aditivos alimentares nos Estados Unidos (MCBRIDE, 2018). Estudos revelam que as concentrações de aditivos estão excedendo os limites máximos permitidos, portanto, o aumento da vigilância é crucial para avaliar o progresso da redução de alguns aditivos, a conformidade dos rótulos que atendem ao tamanho e o limite máximo admissível de aditivos para promoção da saúde pública e, conseqüentemente, reduzir os custos de saúde (MESQUITA et al., 2017; TEIXEIRA, 2018).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a biodiversidade brasileira, a biotecnologia tem buscado nos recursos naturais a obtenção de conservantes naturais que exerçam atividade antioxidante, antimicrobiana e antibiótica dentre outras atividades biológicas. É preciso compreender os fatores que explicam o crescimento do mercado de aditivos alimentares, além do mecanismo de ação de todos os bioaditivos, para favorecer

à segurança alimentar, saúde e nutrição, especialmente priorizando à necessidade do controle de doenças tais como diabetes, obesidade e alergias alimentares.

Vale ainda destacar a relevância de estudos que comprovam os danos ao DNA a partir do consumo excessivo de aditivos alimentares, demonstrando que transcrição gênica é um processo que sofre influência de diversos fatores ambientais, inclusive da dieta, com resultados que indicam a gravidade do consumo dessas substâncias para a saúde humana. Assim, essa busca crescente por novos produtos aditivados acarreta uma necessidade de se realizar investimentos significativos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), além da necessidade de aprovação em processos regulatórios para promoção e prevenção de riscos à saúde.

REFERÊNCIAS

- ABD-ELHAKIM, Y. M.; HASHEM, M. M.; ANWAR, A.; EL-METWALLY, A. E.; ABO-EL-SOUD, K.; MOUSTAFA, G. G.; MOUNEIR, S. M.; ALI, H. A. **Effects of the food additives sodium acid pyrophosphate, sodium acetate, and citric acid on hemato-immunological pathological biomarkers in rats: Relation to PPAR- α , PPAR- γ and TNF- α signaling pathway.** *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v.62, n.1, p.98-106, 2018.
- AKHTAR, C.; ISMAIL, T.; FRATERNALE, D.; SESTILI, P. **Pomegranate peel and peel extracts: Chemistry and food features.** *Food Chemistry*, v.174, n.1, p.417-425, 2015.
- ALONSO, J. R. **Edulcorantes naturales.** *Revista La Granja*, v.2, n.2, p.3-12, 2010.
- ALVES, A. D. C. S.; MAINARDES, R. M.; KHALIL, N. M. **Nanoencapsulation of gallic acid and evaluation of its cytotoxicity and antioxidant activity.** *Materials Science and Engineering: C, Materials for Biological Applications*, v. 60, n.1, p.126-134, 2016.
- AMBATI, R. R. **Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications.** *Review Marine Drugs*, v.7, n.12, p.128-52, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 18, de 24 de março de 2008.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/Microsoft+Word+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+18%2C+de+24+de+mar%C3%A7o+de+2008.pdf/4b266cfd-28bc-4d60-a323-328337bfa70e>. Acesso em: 15 set. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 540, de 27 de outubro de 1997.** Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/PORTARIA_540_1997.pdf/3c55fd22-d503-4570-a98b-30e63d85bdad. Acesso em: 30 out. 2019.
- BEGUM, H.; YUSOFF, F. M. D.; BANERJEE, S.; KHATOON, H.; SHARIFF, M. **Availability and utilization of pigments from microalgae.** *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v.56, n.13, p.2209-2222, 2015.
- CALEJA, C.; BARROS, L.; ANTONIO, A. L.; CAROCHO, M.; OLIVEIRA, M. B. P.; FERREIRA, I. C. **Fortification of yogurts with different antioxidant preservatives: A comparative study between natural and synthetic additives.** *Food Chemistry*, v.210, n.1, p.262-268, 2018.
- CHEN, T. H.; YANG, Y. C.; WANG, J. C.; WANG, J. J. **Curcumin treatment protects against renal ischemia and reperfusion injurie induced cardiac dysfunction and myocardial injury.** *Transplantation Proceedings*, v.45, n.10, p.3546-3549, 2013.

- CHHIKARA, N.; KUSHWAHA, K., SHARMA, P.; GAT, Y.; PANGHAL, A. **Bioactive compounds of beetroot and utilization in food processing industry: A critical review.** Food Chemistry, v.272, n.30, p.192-200, 2019.
- DAGLIA, M.; DI LORENZO, A.; NABAVI, S. F.; TALAS, Z. S.; NABAVI, S. M. **Polyphenols: well beyond the antioxidant capacity: gallic acid and related compounds as neuroprotective agents: you are what you eat!** Current Pharmaceutical Biotechnology, v.15, n.4, p.362-372, 2014.
- DARSHAN, N.; MANONMANI H. K. **Prodigiosin and its potential applications.** Journal of Food Science and Technology, v.52, n.9, p.5393-5407, 2016.
- DEHGHAN, P.; MOHAMMADI, A.; MOHAMMADZADEH-AGHDASH, H.; DOLATABADI, J. E. N. **Pharmacokinetic and toxicological aspects of potassium sorbate food additive and its constituents.** Food Science & Technology, v.80, n.1, p.123-130, 2018.
- EL-DESOKY, G. E.; ABDEL-GHAFFAR, A.; AL-OTHMAN, Z. A.; HABILA, M. A.; AL-SHEIKH, Y. A.; GHNEIM, H. K.; ABOUL-SOUD, M. A. M. **Curcumin protects against tartrazine-mediated oxidative stress and hepatotoxicity in male rats.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences, v.21, n.3, p. 635-645, 2017.
- ESATBEYOGLU, T.; WAGNER, A. E.; SCHINI-KERTH, V. B.; RIMBACH, G. **Betanin- A food colorant with biological activity.** Molecular Nutrition & Food Research, v.59, n.1, p.36-47, 2015.
- ESIMBEKOVA, E. N.; ASANOVA, A. A.; DEEVA, A. A.; KRATASYUK, V. A. **Inhibition effect of food preservatives on endoproteinases.** Food Chemistry, v.235, n.15, p.294-297, 2017.
- FALOWO, A. B.; FAYEMI, P. O.; MUCHENJE, V. **Natural antioxidants against lipid-protein oxidative deterioration in meat and meat products: A review.** Food Research International, v.64, n.1, p.171-181, 2014.
- FELIPE L. O.; BICAS J. L. **O Mercado de Bioaditivos para a Indústria de Alimentos.** Revista Processos Químicos, v.10, n.19, p.25-36, 2016.
- GIMÉNEZ, P. J.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J. A.; ANGOSTO, J. M.; OBÓN, J. M. **Comparative thermal degradation patterns of natural yellow colorants used in foods.** Plant Foods for Human Nutrition, v.70, n.4, p.380-387, 2015.
- GOKOGLU, N. **Novel natural food preservatives and applications in seafood preservation: a review.** Journal of the Science of Food and Agriculture, v.99, n.1, p.2068–2077, 2018.
- GOMEZ-ESTACA, J.; GAVARA, R.; HERNÁNDEZ-MUÑOZ, P. **Encapsulation of curcumin in electrospayed gelatin microspheres enhances its bioaccessibility and widens its uses in food applications.** Innovative Food Science and Emerging Technologies, v.29, n.1, p.302-307, 2015.
- GREMBECKA, M. **Natural sweeteners in a human diet.** Roczniki Państwowego Zakładu Higieny, v.66, n.1, p.195-202, 2015.
- JONES, S. T.; ARIANA, K.J.; LOSSO, J. N. **Storage stability of lutein during ripening of cheddar cheese.** Journal of Milk Science, v.88, n.5, p.1661-1670, 2005.
- KANEKO, R.; KITABATAKE, N. **A doçura da proteína doce taumatina é mais termorresistente em condições ácidas do que em condições neutras ou alcalinas.** Biociência, Biotecnologia e Bioquímica, v.65, n.2, p.409-413, 2001.
- KARRE, L.; LOPEZ, K.; GETTY, K. J. **Natural antioxidants in meat and poultry products.** Meat Science, v.94, n.2, p.220-227, 2013.

KUAN, G.; NOGIN, A.; KOPYLOV, A. **Language-based missing function call detection**. U.S. Patent Application n. 10/366, p. 232, 2019.

KRUGER, F. J.; SNIJDER, B.; PENTER, M. G.; MATHUMBU, J. M. **refinamento adicional dos parâmetros de exportação 'pinkerton'**. *Anuário da associação dos produtores de abacate da África do sul*. South African Avocado Growers' Association Yearbook, v.25, n.1, p.51-55, 2002.

LUNA, R. C. P. **Nutrigenômica e Câncer**. In: Hordonho, ACC; Coppini LZ; Fidelix, MSP. (Org.). PRONUTRI Programa de Atualização em Nutrição Clínica. 7ed. Porto Alegre: Artmed Panamericana, v.4, p.79-96, 2019.

MARTINS, N.; RORIZ, C. L.; MORALES, P.; BARROS, L.; FERREIRA, I. C. **Coloring attributes of betalains: a key emphasis on stability and future applications**. *Food Function*, v.19, n.8, p.1357-1372, 2017.

MCBRIDE, D. L. **Safety Concerns About Food Additives and Children's Health**. *Journal of Pediatric Nursing*, [s. l.], 2018.

MESQUITA, S. S.; TEIXEIRA, C. M. L. L.; SERVULO, E. F. C. **Carotenoides: Propriedades, Aplicações e Mercado**. *Revista Virtual de Química*, v.9, n.2, p.672-688, 2017.

NOWAK, D.; GOŚLIŃSKI, M.; WOJTOWICZ, E.; PRZYGOŃSKI, K. **Antioxidant Properties and phenolic compounds of vitamin C-rich juices**. *Journal of Food Science*, v.83, n.8, p.2237-2246, 2018.

ORDAZ-TRINIDAD, N.; DORANTES-ALVAREZ, L.; SALAS-BENITO, J. **Patents on phytochemicals: Methodologies of extraction, application in food and pharmaceutical industry**. *Recent Patents on Biotechnology*, v.9, n.3, p.158-167, 2015

OSWELL, N. J.; THIPPAREDDI, H.; PEGG, R. B. **Practical use of natural antioxidants in meat products in the U.S.: A review**. *Meat Science*, v.145, n.1, p.469-479, 2018.

PARKER, M. N.; LOPETCHARAT, K.; DRAKE, M. A. **Consumer acceptance of natural sweeteners in protein beverages**. *Journal of Dairy Science*, v.101, ed.10, p.8875-8889, 2018.

PERRIER, J. D.; MIHALOV, J. J.; CARLSON, S. J. **FDA regulatory approach to steviol glycosides**. *Food and Chemical Toxicology*, v.122, n.1, p.132-142, 2018.

PROQUIN, H.; RODRÍGUEZ-IBARRA, C.; MOONEN, C. G. J.; ORTEGA, I. M. U.; BRIEDÉ, J. J. THE DE KOK, T. M.; LOVEREN, H. V.; CHIRINO, Y. I. **Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions**. *Mutagenesis*, v.32, n.1, p.139-149, 2017.

PEREIRA, L. V. **Animais Transgênicos – Nova Fronteira do Saber**. *Ciência e Cultura*, v.60, n.2, p.40-42, 2008.

PEREIRA-FREIRE, J. A.; OLIVEIRA, G. L. D. S.; LIMA, L. K. F.; RAMOS, C. L. S.; ARCANJO-MEDEIROS, S. R.; LIMA, A. C. S.; TEIXEIRA, S. A.; OLIVEIRA, G. A. L.; NUNES, N. M. F.; AMORIM, V. R.; LOPES, L. D. S.; ROLIM, L. A.; COSTA-JÚNIOR, J. S.; FERREIRA, P. M. P. **In vitro and ex vivo chemopreventive action of *Mauritia flexuosa* products**. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, v. 2051279, p.1-12, 2018.

RAPOSA, B.; PÓNUSZ, R.; GERENCSÉR, G.; BUDÁN, F.; GYÖNGYI, Z.; TIBOLD, A.; HEGYI, D.; KISS, 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.

REVUELTA, J. L.; LEDESMA-AMARO, R.; LOZANO-MARTINEZ, P.; DÍAZ-FERNÁNDEZ, D.; BUEY, R. M.; JIMÉNEZ, A. **Bioproduction of riboflavin: a bright yellow history.** Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology, v.44, n.4-5, p.659-665, 2017.

RÍOS, J. L.; GINER, R. M.; MARÍN, M.; RECIO, M. C. **A pharmacological update of ellagic acid.** Planta Medica, v.84, n.15, p.1068-1093, 2018.

ROCHA, F.; SUGAHARA, L. Y.; LEIMANN, F. V.; DE OLIVEIRA, S. M.; DA SILVA BRUM, E.; CALHELHA, R. C.; BARREIRO, M. F.; FERREIRA, I. C. F. R.; PORTO INEU, R.; GONÇALVES, O. H. **Nanodispersions of beta-carotene: effects on antioxidant enzymes and cytotoxic properties.** Food Function, v.9, n.7, p.3698-3706, 2018.

RODRIGUEZ-CONCEPCION, M.; AVALOS, J.; BONET, M. L.; BORONAT, A.; GOMEZ-GOMEZ, L.; HORNERO-MENDEZ, D.; RIBOT, J. **A global perspective on carotenoids: Metabolism, biotechnology, and benefits for nutrition and health.** Progress in Lipid Research, v.70, n.1, p.62-93, 2018.

SEKI, H.; TAMURA, K. E.; MURANAKA, T. **Adoçantes isoprenóides derivados de plantas: progresso recente na descoberta de genes biossintéticos e perspectivas na produção microbiana.** Biociência, Biotecnologia e Bioquímica, v.82, n.6, p.927-934, 2018.

SCHWEIGGERT, R. M. **Perspective on the ongoing replacement of artificial and animal-based dyes with alternative natural pigments in foods and beverages.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, v.66, n.12, p.3074-3081, 2018.

SCHWECHHEIMER, S. K.; PARK, E. Y.; REVUELTA, J. L.; BECKER, J.; WITTMANN, C. **Biotechnology of riboflavin.** Applied Microbiology and Biotechnology, v.100, n.5, p.2107-2119, 2016.

SANCHES-SILVA, A.; COSTA, D.; ALBUQUERQUE, T. G.; BUONOCORE, G. G.; RAMOS, F.; CASTILHO, M. C.; COSTA, H. S. **Trends in the use of natural antioxidants in active food packaging: a review.** Food Additives & Contaminants: Part A: Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment, v.31, n.3, p.374-395, 2014.

SHEN, Y.; ZHANG, X.; PRINYAWIWATKUL, W.; XU, Z. **Simultaneous determination of red and yellow artificial food colorants and carotenoid pigments in food products.** Food Chemistry, v.157, n.1, p.553-558, 2014.

SHIMIZU, T.; KOREHISA, T.; IMANAKA, H.; ISHIDA, N.; IMAMURA, K. **Characteristics of proteinaceous additives in stabilizing enzymes during freeze-thawing and -drying.** Journal Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, v.81, n.4, p.687-697, 2017.

SIMON, J. E.; GIUSTI, M. M.; DECKER, E. A.; FERRUZZI, M. G.; MEJIA, C. D.; TALCOTT, S. D. **Establishing standards on colors from natural sources.** Journal of Food Science, v.82, n.11, p.11, 2017.

SOUZA, A. C. S. D.; FERREIRA, C. V.; JUCÁ, M. B.; AOYAMA, H.; CAVAGIS, A. D. M.; PEPPELENBOSCH, M. P. **Riboflavina: uma vitamina multifuncional.** Química Nova, v.28, n.5, p.887-891, 2005.

SULAIMAN, S. F.; OOI, K. L. **Antioxidant and anti-food borne bacterial activities of extracts from leaf and different fruit parts of *Myristica fragrans* Houtt.** Food Control, v.25, n.2, p.533-536, 2012.

TEIXEIRA, A. Z. A. **Sodium content and food additives in major brands of Brazilian children's foods.** Ciência & Saúde Coletiva, v.23, n.12, p.4065-4075, 2018.

VENKATASUBBU, G. D.; BASKAR, R.; ANUSUYA, T.; SESHAN, C. A.; CHELLIAH, R. **Toxicity**

mechanism of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles against food pathogens. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v.148, n.1, p.600-606, 2016.

ZAMBRANO-ZARAGOZA, M.; GONZÁLEZ-REZA, R.; MENDOZA-MUÑOZ, N.; MIRANDA-LINARES, V.; BERNAL-COUOH, T.; MENDOZA-ELVIRA, S.; QUINTANAR-GUERRERO, D. **Nanosystems in edible coatings: A novel strategy for food preservation.** International Journal of Molecular Science, v.19, n.3, p.705, 2018.

ZENGIN, N.; YÜZBAŞIOĞLU, D.; ÜNAL, F.; YILMAZ, S.; AKSOY, 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.

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 prever 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; RENNHARD, 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**).

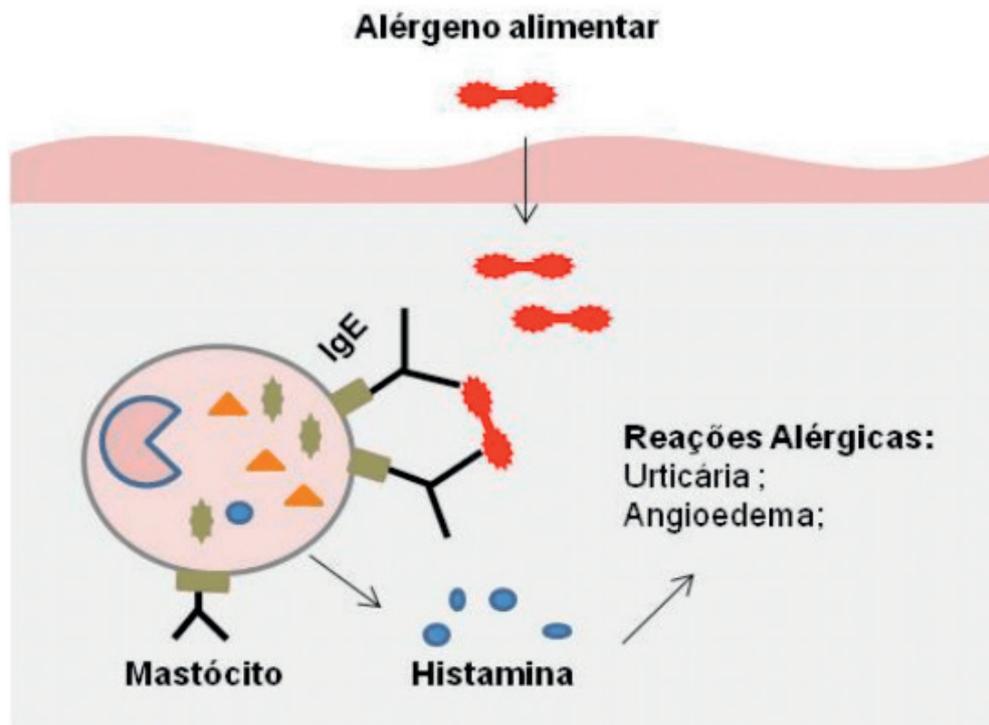


Figura 4 - Mecanismo geral de reações alérgicas causadas por aditivos alimentares, como o carmin.

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**).

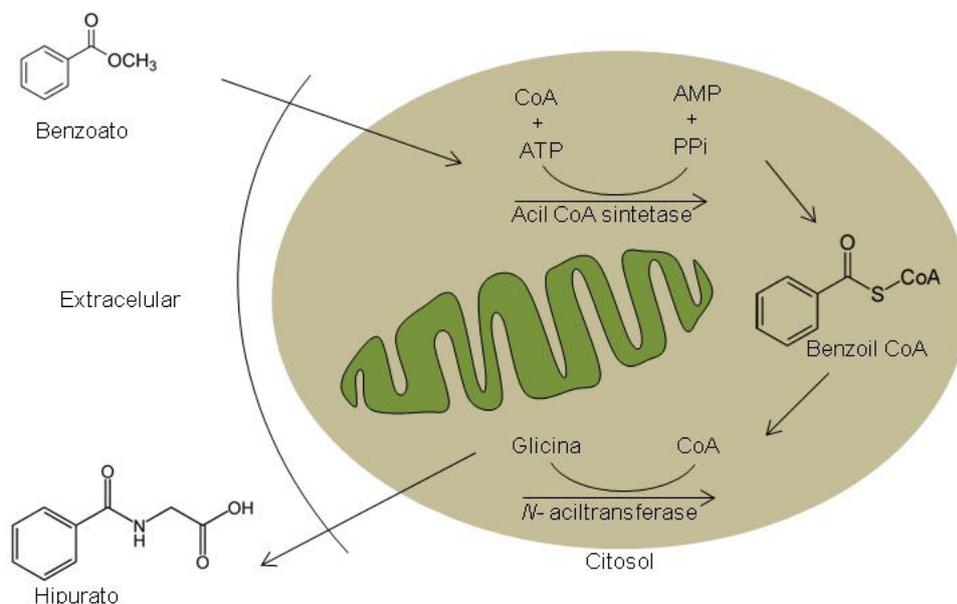


Figura 5 - Metabolismo do benzoato de sódio na mitocôndria.

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 (NaNO₃) e nitrito de sódio (NaNO₂) 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).

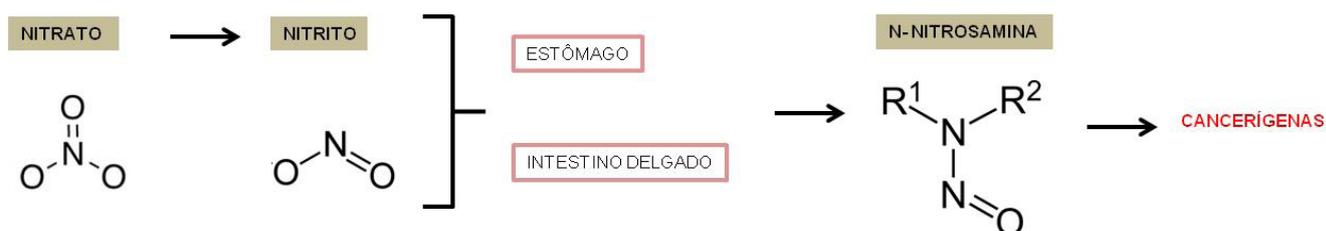


Figura 6 - Conversão de compostos de nitratos e nitritos em N-nitrosaminas.

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**).

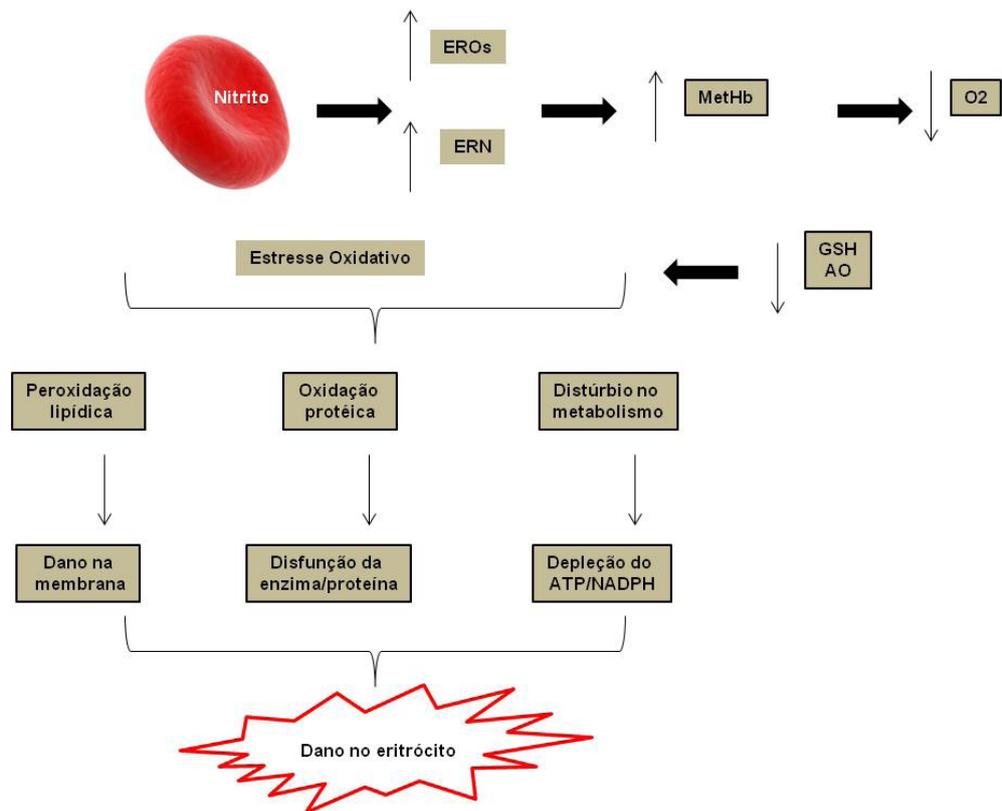


Figura 7 - Mecanismo mais comum de formação de metahemoglobina pela interação com nitratos e nitritos. AO, antioxidante, GSH, glutationa, MetHb, metahemoglobina, ROS, espécies reativas de oxigênio; RNS, espécies de nitrogênio reativo, NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina reduzido).

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 regulamentadores (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).

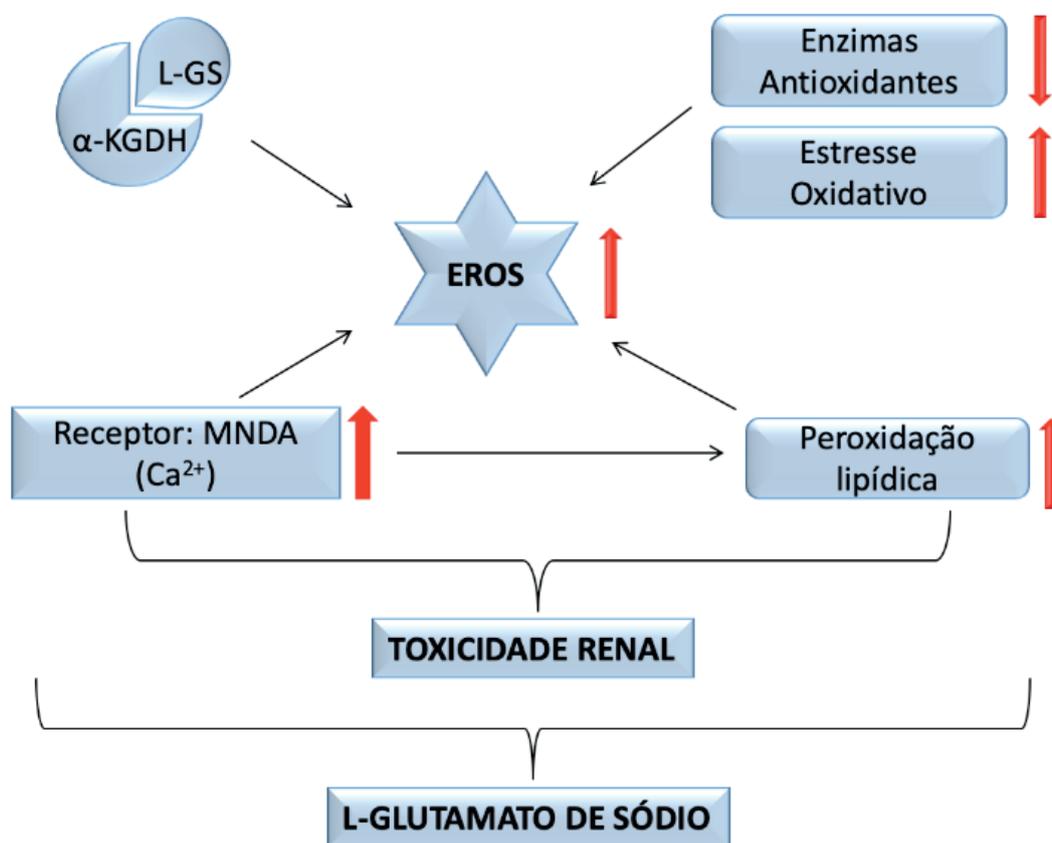


Figura 8 - Mecanismo geral da toxicidade do flavorizante L-Glutamato de Sódio.

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**).

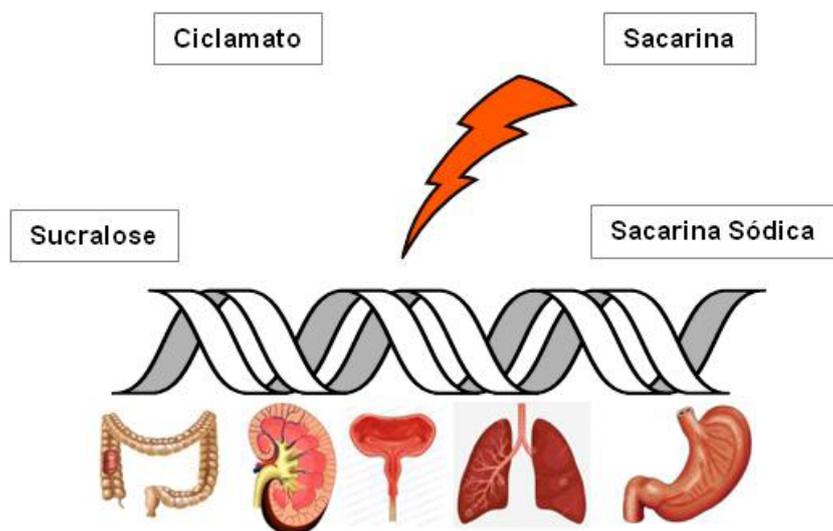


Figura 9 - Danos sistêmicos a camundongos causados por edulcorantes.

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).

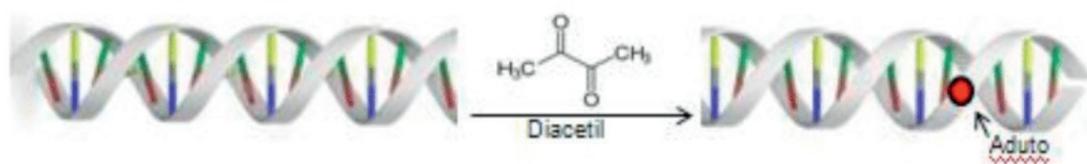


Figura 10 - Interação do DA ao DNA causando adutos.

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).

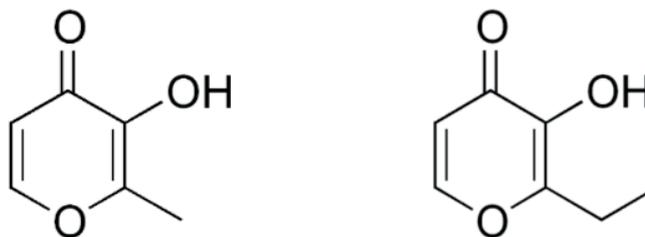


Figura 11 - Estrutura molecular do maltol e do etil maltol.

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.

MECANISMOS DE INSTABILIDADE GENÔMICA

Data de aceite: 14/02/2020

Ana Amélia de Carvalho Melo Cavalcante

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

Antônia Maria das Graças Lopes Citó

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

Maria das Graças Freire de Medeiros

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

Márcia Fernanda Correia Jardim Paz

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

Maria dos Remédios Mendes Brito

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

Kátia da Conceição Machado

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

Ranyelison Silva Machado

Departamento de Biofísica e Fisiologia,

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

Maria Luisa Lima Barreto do Nascimento

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

Ag-Anne Pereira Melo de Menezes

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

Antonielly Campinho dos Reis

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

João Marcelo de Castro e Sousa

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

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

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

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

MECHANISMS OF GENOMIC INSTABILITY

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

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

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

1 | INTRODUÇÃO

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

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

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

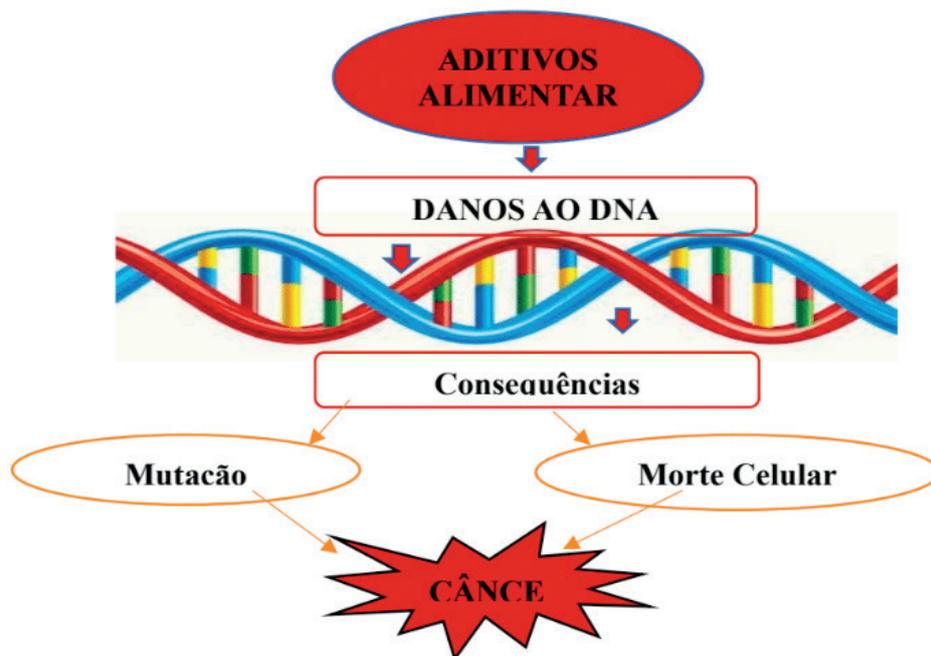
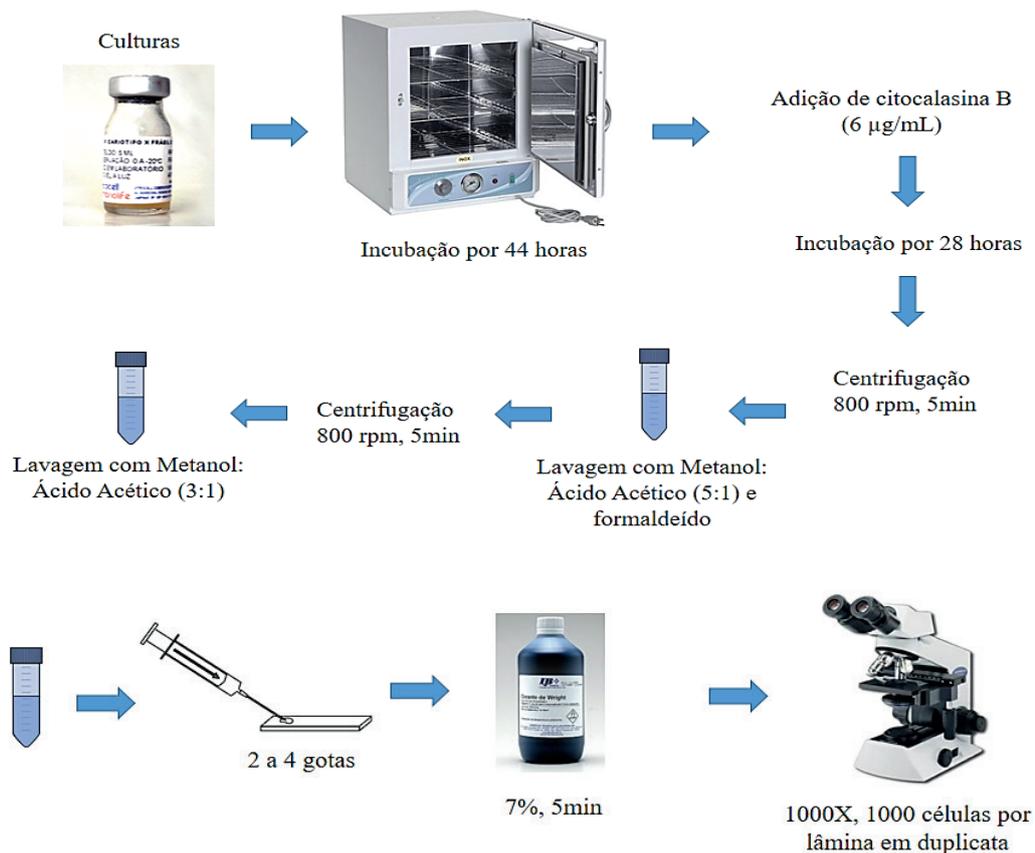


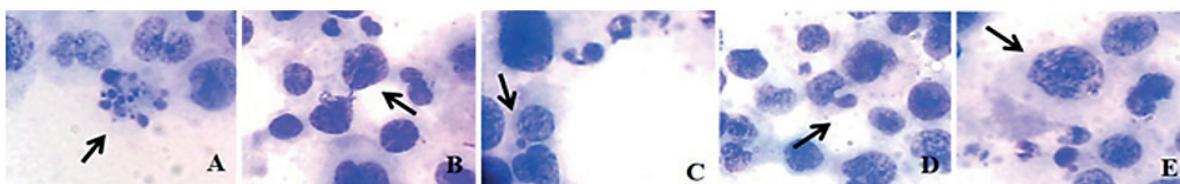
Figura 1 - Consequências dos aditivos alimentares ao material genético.

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

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



Parâmetros avaliados:



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

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

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

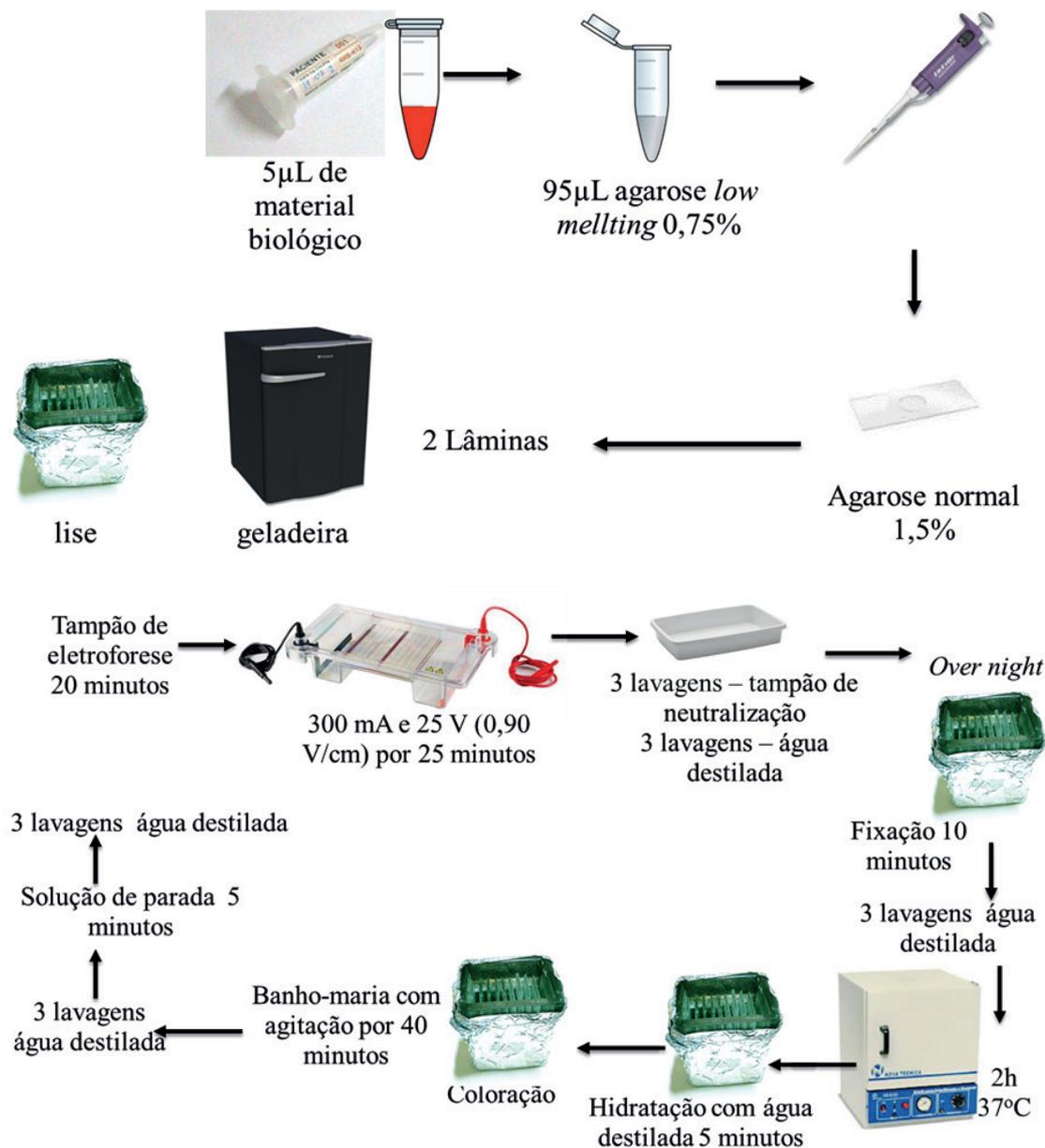


Figura 3 - Etapas básicas para avaliação de danos ao DNA em culturas biológicas pelo Ensaio Cometa.

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

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

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

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

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

2 | GENOTOXICIDADE/MUTAGENICIDADE DE ADITIVOS ALIMENTARES

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

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

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

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

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

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

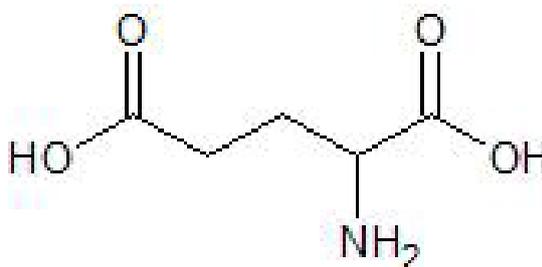


Figura 4 - Estrutura do ácido glutâmico.

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

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

2.2 Efeitos genotóxicos/mutagênicos de aditivos alimentares considerados como antimicrobianos

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

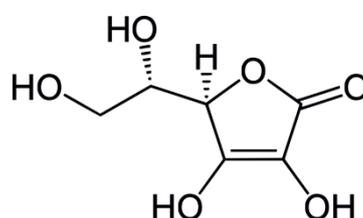


Figura 5 - Estrutura química do ácido ascórbico.

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

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

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

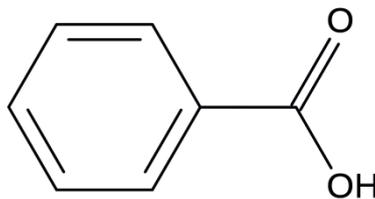


Figura 6 - Estrutura química do ácido benzoico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

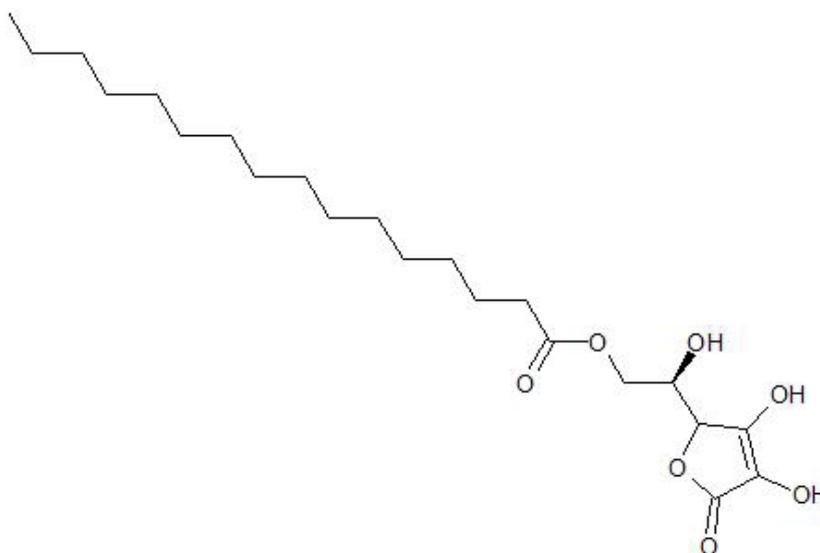


Figura 7 - Estrutura química do palmitato ascórbico.

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

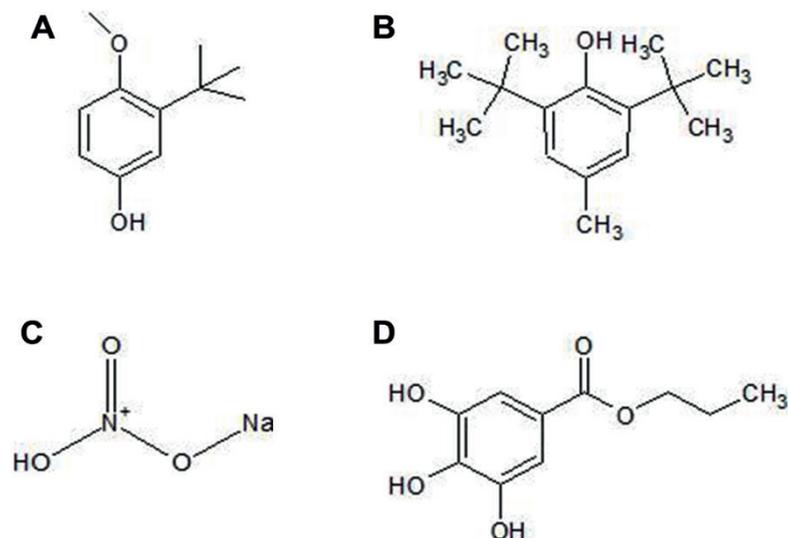


Figura 8 - Estrutura química dos compostos hidroxianisol (A), hidroxitolueno butilado (B), nitrato de sódio (C) e propilgalato (D).

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

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

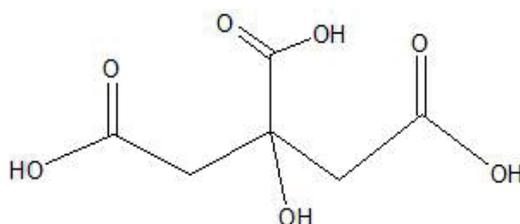


Figura 9 - Estrutura química do ácido cítrico.

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- LEDERER, J. **Alimentação e câncer**. São Paulo: Manole, 1990. 180p.
- LESLIE, S. W.; GOD, S. C.; ACOSTA, D. **Cytotoxicity of butylated hydroxytoluene and butylated hydroxyanisole in cultured heart cells**. Toxicology, v.10, n.3, p.281-289, 1978.
- LUCA, D.; LUCA, V.; COTOR, F.; RĂILEANU, L. **In vivo and in vitro cytogenetic damage induced by sodium nitrite**. Mutation Research, v.189, n.3, p.333–339, 1987.
- MARQUES, G. S.; SILVA, S. I. O.; SOUSA, J. M. C, FERREIRA, P. M. P; PERON, A. P. **Cytotoxic and genotoxic potential of liquid synthetic food flavorings evaluated alone and in combination**. Food Science Technology, v.35, n.1, p.183-188, 2015.
- MATSUI, T.; YOSHIMOTO, C.; OSAJIMA, K.; OKI, T.; OSAJIMA, Y. **In vitro survey of alpha-glucosidase inhibitory food components**. Bioscience Biotechnology Biochemistry, v.60, n.12, p.2019-2022, 1996.
- MCCANN, D.; BARRETT, A.; COOPER, A.; CRUMPLER, D.; DALEN, L.; GRIMSHAW, K.; KITCHIN, E.; LOK, K.; PORTEOUS, L.; PRINCE, E.; SONUGA-BARKE, E.; WARNER, J.O.; STEVENSON, J. **Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: A randomised, double-blinded, placebo controlled trial**. Lancet, v.370, n.9598, p.1560–1567, 2007.
- MCCREDIE, M.; MAISONNEUVE, P.; BOYLE, P. **Antenatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children**. International Journal of Cancer, v.56, n.1, p.6–10, 1994.
- MOURA, A. G; SANTANA, G. M; FERREIRA, P. M. P; SOUSA J. M. C; PERON, A. P. **Cytotoxicity of Cheese and Cheddar Cheese food flavorings on *Allium cepa* L root meristems**. Brazilian Journal Biology, v.76, n.2, p.439-443, 2016.
- MUKHERJEE, A.; GIRI, A. K. G.; TALUKDER, G.; SHARMA, A. **Sister chromatid exchanges and micronuclei formations induced by sorbic acid and sorbic acid-nitrite *in vivo* in mice**. Toxicology Letters, v.42, n.1, p.47–53, 1988.
- OLIVEIRA, V. A.; OLIVEIRA, V. M. A.; OLIVEIRA, T. W. N.; DAMASCENO, A. N. C.; SILVA, C. E. O.; MEDEIROS, S. R. A.; SOARES, B. M.; SILVA, F. C. C.; AGUIAR, R. P. S.; ISLAM, M. T.; CAVALCANTE, A. A. C. M.; PERON, A. P.; CASTRO E SOUSA, J. M. **Evaluation of cytotoxic and mutagenic effects of two artificial sweeteners by using eukaryotic test systems**. African Journal of Biotechnology, v.16, n.11, p.547-551, 2017.
- OLNEY, J. W.; SHARPE, L. G. **Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate**. Science, v.166, n.3903, p.386-388, 1969.
- ORTIZ, G. G.; BITZER-QUINTER, O. K.; BEAS ZÁRATE, C.; RODRÍGUEZ-REYNOSO, S.; LARIOS-ARCEO, F.; VELÁZQUEZ-BRIZUELA, I. E.; PACHECO-MOISÉS, F.; ROSALES-CORRAL, S. A. **Mono-sodium glutamate-induced damage in liver and kidney: a morphological and bio-chemical approach**. Biomedicine & Pharmacotherapy, v.60, n.2, p.86-91, 2006.
- PANDEY, H.; KUMAR, V.; ROY, B. K. **Assessment of genotoxicity of some common food preservatives using *Allium cepa* L. as a test plant**. Toxicology reports, v.1, p.300-308, 2014.
- PANDIR, D. **DNA damage in human germ cell exposed to the some food additives *in vitro***. Cytotechnology, v.68, n.4, p.725-733, 2016.
- PIMENTEL, L. C. F.; CHAVES, C. R.; FREIRE, L. A. A.; AFONSO, J. C. **O inacreditável emprego de produtos químicos perigosos no passado**. Revista Química Nova, v.29, n.5, p.1138-1149, 2006.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AÇÕES NEURO-HORMONAIS E COMPORTAMENTAIS DOS ADITIVOS ALIMENTARES

Data de aceite: 14/02/2020

Antonia Amanda Cardoso de Almeida

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

Vivianne Rodrigues Amorim

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

Rayran Walter Ramos de Sousa

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

Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho

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

Paulo Michel Pinheiro Ferreira

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

RESUMO: Os aditivos alimentares são

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

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

PALAVRAS-CHAVE: Endocrinologia. Alterações comportamentais. Hiperatividade.

NEUROHORMONAL AND BEHAVIORAL ACTIONS ON FOOD ADDITIVES

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

KEYWORDS: Endocrinology. Behavioral changes. Hiperactivity.

1 | INTRODUÇÃO

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

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

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

2 | METODOLOGIA

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

3 | RESULTADOS

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

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

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

3.1 Ações neuro-hormonais dos aditivos alimentares

3.1.1 Ações neuro-hormonais dos corantes

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

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

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

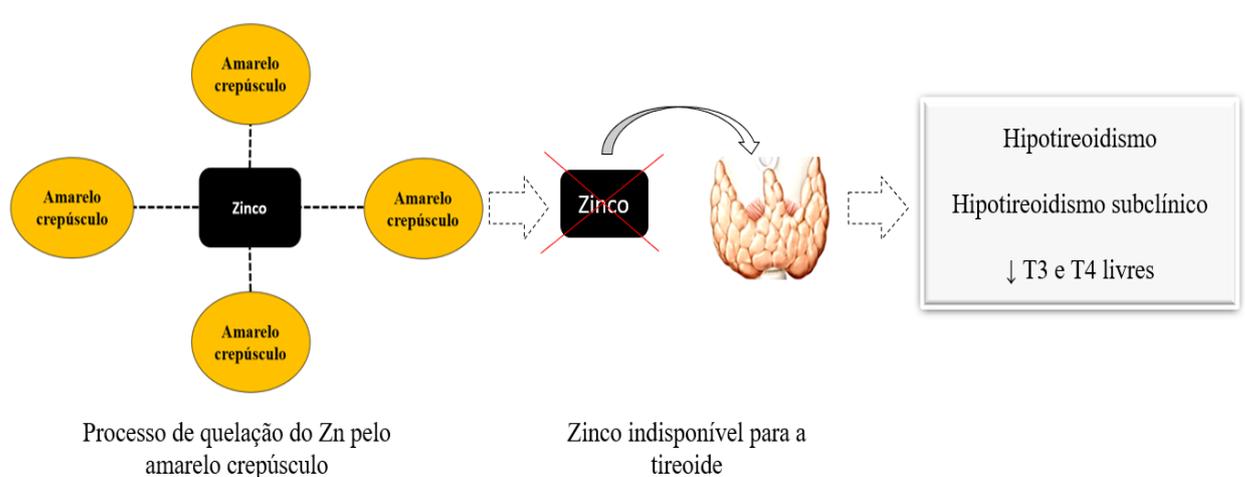


Figura 1 - Processo de quelação do zinco pelo amarelo crepúsculo e respectivas consequências hormonais na tireoide.

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



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

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

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

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

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

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

3.1.2 Ações neuro-hormonais dos flavorizantes

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

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

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

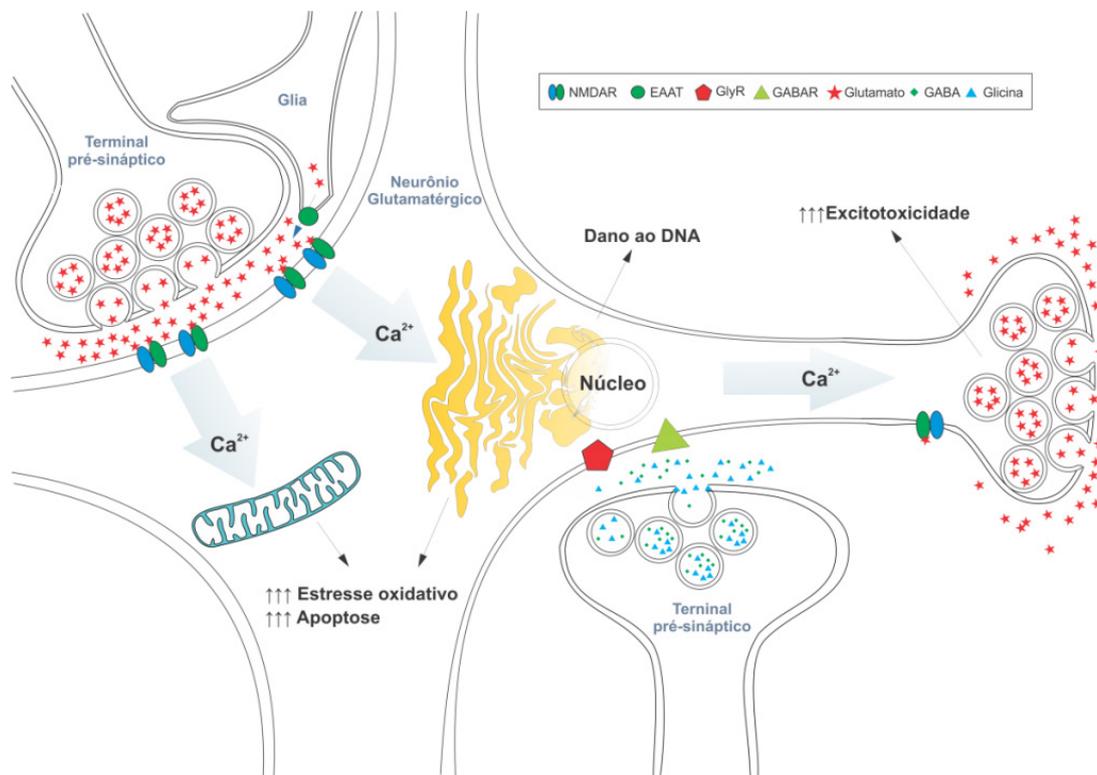


Figura 3 - Processo de excitotoxicidade em neurônios glutamatérgicos.

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

3.1.3 Ações neuro-hormonais dos edulcorantes

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

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

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

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

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

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

3.1.4 Ações neuro-hormonais dos conservantes

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

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

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

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

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

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

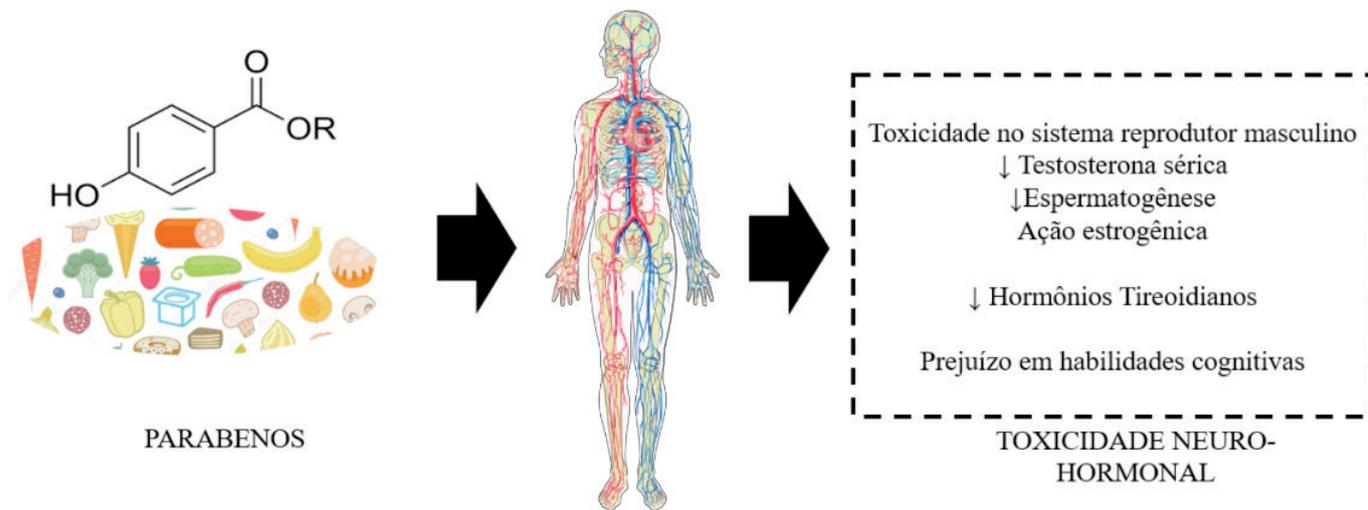


Figura 4 - Toxicidade neuro-hormonal relacionada aos parabenos.

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

O dióxido de enxofre (SO_2) é muito empregado nos processos de fabricação de vinhos. Estudos recentes em camundongos mostraram que este conservante pode levar à infertilidade masculina por reduzir a contagem de espermatozoides, aumentar a porcentagem de malformação espermática e induzir alterações patológicas testiculares anormais. Além disso, diminuiu os níveis séricos de testosterona e diminuiu a expressão de genes relacionados a esteroidogênese (LI et al., 2018). Zhang e colaboradores (2016) também atribuem esta toxicidade reprodutiva ao fato de o SO_2 alterar a barreira hemato-testicular, o que permite a difusão de substâncias endógenas e exógenas para os testículos.

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

3.1.5 Ações neuro-hormonais dos emulsificantes

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

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

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

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

3.2 Alterações comportamentais causadas pelo consumo de aditivos alimentares

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



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

3.2.1 Alterações comportamentais causadas pelo consumo de corantes alimentares

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

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

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

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

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

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

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

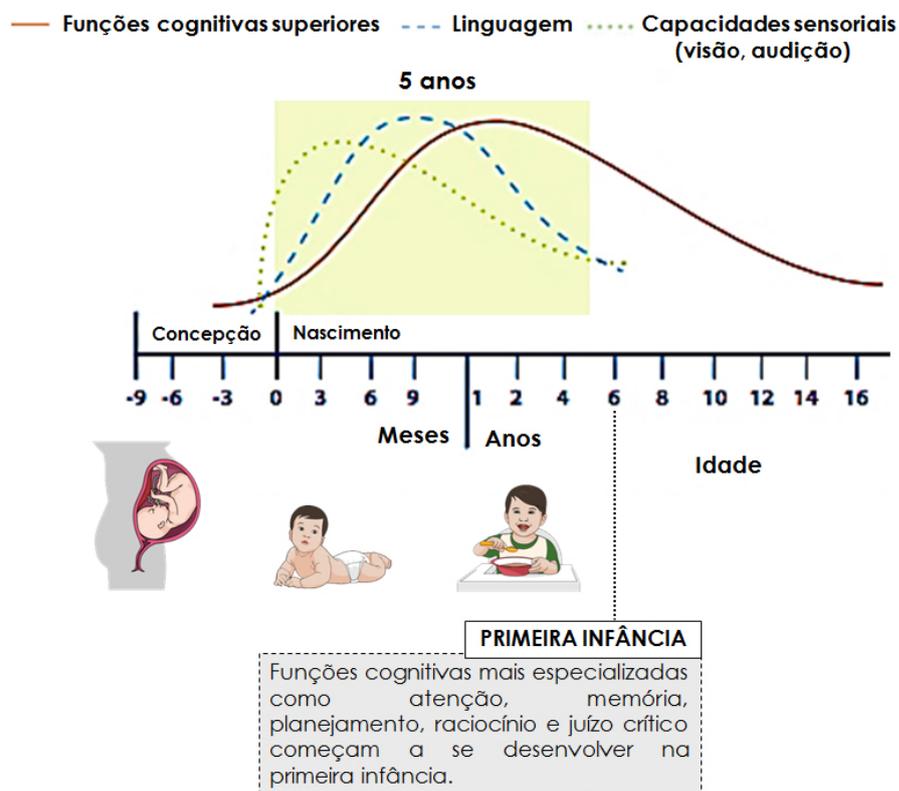


Figura 6 - Formação de novas sinapses. Fonte: Adaptada de Nelson (2000).

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

3.2.2 Alterações comportamentais causadas pelo consumo de flavorizantes

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

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

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

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

3.2.3 Alterações comportamentais causadas pelo consumo de edulcorantes e emulsificantes

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

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

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

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

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

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

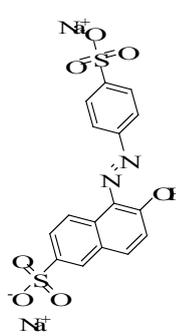
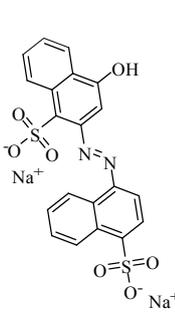
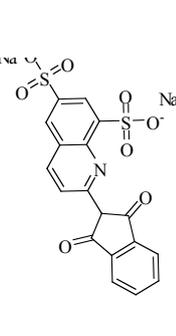
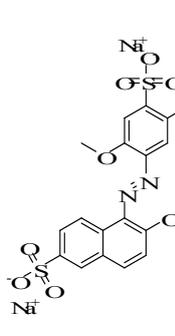
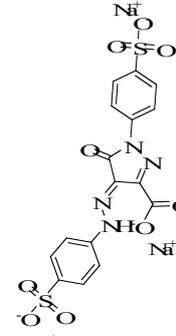
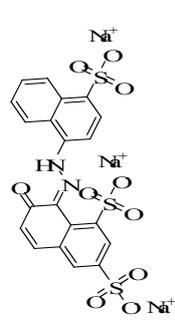
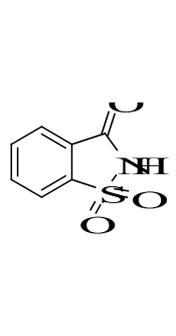
Nomeclatura Usual	Amarelo crepúsculo	Carmoisina	Amarelo de quinoleína	Vermelho 40	Tartrazina	Ponceau 4R	Sacarina
Estrutura molecular							
Nomeclatura IUPAC	2-hidróxi-(4-sulfonatofenilazo) naftaleno-6-sulfonato	Sal dissódio-4-hidróxi-3-[(4-sulfo-1-naftalenil) azo]-1-naftaleno-1-sulfonato	sodium 2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)quinoline-6,8-disulfonate	Sal dissódio-6-hidróxi-5-[(2-metóxi-5-metil-4-sulfofenil) azo]-2-naftaleno sulfonato	Sal trissódio-4,5-dihidro-5-oxo-1-(4-sulfofenil)-4-[4-sulfofenilazo]-1H-pirazol-3-carboxilato	Sal trissódio-(1-(4-sulfo-1-naftilazo)-2-naftol-6,8-disulfonato	1,2-benzisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ Na ₂ O ₇ S ₂	C ₂₀ H ₁₂ N ₂ Na ₂ O ₇ S ₂	C ₁₈ H ₉ NNa ₂ O ₈ S ₂	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ Na ₂ O ₈ S ₂	C ₁₆ H ₉ N ₄ Na ₃ O ₉ S ₂	C ₂₀ H ₁₁ N ₂ Na ₃ O ₁₀ S ₃	C ₇ H ₅ NO ₃ S
Massa molar	452,33 g/mol	502,44 g/mol	477,37 g/mol	496,42 g/mol	534,3 g/mol	604,48 g/mol	183,18 g/mol
Absorção máxima	λ _{mx.} = 480 nm	λ _{max.} = 515nm	λ _{max.} = 435 nm	λ _{max.} = 502nm	λ _{max.} = 426nm	λ _{max.} = 505nm	λ _{max.} = 254nm
IDA (mg/kg de peso corporal)	0 – 2,5	0 – 4,0	0 – 10	0 – 7	0 – 7,5	0 – 4	0 – 2,5
Solubilidade em água	19 g/100 mL a 25 °C	5-10 g/100 mL a 19 °C	4 g/100 mL a 25 °C	22 g/100 mL a 25 °C	20 g/100 mL a 25 °C	25 g/100 mL a 25 °C	0,345 g/100 mL a 25 °C
DL₅₀ (mg/kg peso corporal)	>10000 (rato, oral)	> 10000 (rato, oral)	2000 (rato, oral)	> 10000 (rato, oral)	> 6000 (rato, oral)	> 8000 (rato, oral)	14200 (rato, oral)
Outros nomes	Amarelo alaranjado S, Amarelo FD&C 6, C.I. 15985 e E110.	Azorrubina, Vermelho para alimentos 3, Vermelho ácido 14, C.I. 14720 e E122.	Amarelo D&C No. 10, Amarelo ácido 3, Amarelo quinidina KT, Amarelo Japão 203, C.I. 47005 e E104.	Vermelho Allura, Vermelho Alimento 17, C.I. 16035, Vermelho FD&C e E129.	Amarelo alimentar 4, Amarelo FD&C No. 5, E102.	Vermelho Ponceau 4R, Vermelho 2, New Coccine, Vermelho Alimentar 7 e Vermelho Alimentar 102, E124.	Sacarina sódica, sal de sódio orto-sulfo-benzóico amido diidratado.

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

DL₅₀ =Dose Letal Média; IDA = Ingestão Diária Aceitável.

A INFLUÊNCIA DE ADITIVOS ALIMENTARES NA QUALIDADE DO SONO: ASPECTOS CLÍNICOS E MECANISMOS DE AÇÃO

Data de aceite: 14/02/2020

Federal do Rio Grande do Norte, Natal – RN.

Renato Mendes dos Santos

Departamento de Medicina, Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas & Núcleo de Estudos em Saúde Pública, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

Thially Braga Gonçalves

Departamento de Medicina, Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas & Núcleo de Pesquisa em Bioprospecção, Biotecnologia e Inovação de produtos naturais, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

Clinton Henry Colaço Conegundes

Departamento de Medicina, Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

Edvaldo Lucas da Costa Silva

Departamento de Medicina, Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

William Caracas Moreira

Departamento de Enfermagem, Pesquisa em Ciências Médicas, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

John Fontenele Araújo

Departamento de Fisiologia, Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia, Universidade

Este trabalho faz parte da colaboração da Rede Nordestina de Pesquisa em Cronobiologia e Sono.

RESUMO: O sono é de fundamental importância para a vida do ser humano. Possui função restaurativa, de conservação de energia e de proteção. Sua privação ou distúrbios em sua ocorrência pode determinar importante prejuízo a curto ou a longo prazo nas atividades do ser humano e adversidades sociais, somáticas, psicológicas ou cognitivas. A alimentação pode ter uma grande influência no sono, tanto por meio das substâncias que agem diretamente no sono, quanto indiretamente, atuando em substâncias que o regulam. Na sociedade moderna, houve uma mudança na alimentação, devido aos processos industriais. Nesse contexto, o presente trabalho faz uma revisão do conceito de sono, sua importância, a fisiologia do ciclo-sono vigília, e descreve a relação de alguns aditivos alimentares com distúrbios clínicos do sono, tais como o aspartame, glutamato monossódico, sacarina e tartrazina.

PALAVRAS-CHAVE: Ciclo sono-vigília. Distúrbios do sono. Aspartame. Glutamato monossódico. Sacarina. Tartrazina.

INFLUENCE OF FOOD ADDITIVES ON SLEEP QUALITY: CLINICAL ASPECTS AND MECHANISMS OF ACTION

ABSTRACT: Sleep is of fundamental importance to the life of the human being. It has restorative function, energy conservation and protection. Its deprivation or disturbance can determine important short- or long-term impairment on human activities, causing social, somatic, psychological or cognitive difficulties. Food can have a major influence on sleep, both through substances that act directly on sleep and indirectly, by substances that regulate it. In the modern society, there was a change in the diet, due to industrial processes. In this context, the present work presents a review about the concept of sleep, its importance, the wake sleep-cycle physiology, and describes the relationship of some food additives with sleep clinical disorders, such as aspartame, monosodium glutamate, saccharin and tartrazine.

KEYWORDS: Sleep-wake cycle. Sleep disorders. Aspartame. Monosodium glutamate. Saccharin. Tartrazine.

1 | INTRODUÇÃO

É de conhecimento de todos que passamos a maior parte de nossas vidas dormindo. Os processos rítmicos e homeostáticos, que envolvem o controle fisiológico desde o nível de sistemas funcionais até as vias bioquímicas, são responsáveis pelo equilíbrio dinâmico do organismo que gera o Ciclo Sono e Vigília (POSTNOVA et al., 2009). Assim, o sono é regulado por dois processos, um processo homeostático e outro circadiano (BORBÉLY et al., 2016).

Até a década de 60, existiam poucos estudos sobre o tema, acreditava-se até então, que o momento do sono era causado quando o encéfalo teria baixo ou ausência de estímulos, ou seja, o sono seria um fenômeno passivo. Entretanto, demonstrou-se que o sono não era um fenômeno homogêneo, mas sim composto de diferentes fases (ASERINSKY; KLEITMAN, 1953). Em experimentos posteriores descobriu-se que esse pensamento estava equivocado, pois foram detectadas presença de atividade elétrica neural na pessoa dormindo, juntamente com uma demanda igual ou maior por oxigênio que no período diurno (HOFLE et al., 1997). Isso indica que tem uma alta demanda energética para o cérebro, mesmo enquanto se dorme.

O sono é definido como o estado de redução da capacidade em responder aos estímulos ambientais no qual a pessoa pode ser despertada apenas por estímulo sensorial de alta intensidade e este estado é revertido espontaneamente. Durante o sono ocorrem processos de equilíbrio e restauração homeostáticos que são imprescindíveis na conservação de energia do corpo (BLESSING, 2018). Desse

modo, o sono é um processo biológico natural do organismo e essencial à reparação e manutenção do equilíbrio biopsicossocial do ser humano, que podemos manipulá-lo, entretanto, não conseguimos evitar, de maneira que deixemos de dormir. A razão do porquê dormir ainda continua sendo um mistério, sem uma única resposta. Na neurociência sugere-se que o sono tenha múltiplas funções (MIGNOT, 2008)

O sono constitui-se em um aspecto fundamental da vida do ser humano. Possui função restaurativa, de conservação de energia e de proteção. Sua privação pode determinar importante prejuízo em curto ou em longo prazo nas atividades diárias do ser humano, causando adversidades sociais, somáticas, psicológicas ou cognitivas.

2 | CONTROLE DO CICLO SONO E VIGÍLIA

Cientificamente, o sono pode ser definido como um conjunto de alterações comportamentais e fisiológicas que ocorrem de forma conjunta e em associação com atividades elétricas cerebrais características. É um estado comportamental complexo no qual existe uma postura relaxada típica, a atividade motora encontra-se reduzida ou ausente e há um elevado limiar para resposta a estímulos externos. O sono é reversível à estimulação. A vigília, em contrapartida, caracteriza-se por elevada atividade motora, por alta responsividade e por um ambiente neuroquímico que favorece o processamento e o registro de informações e a interação com o ambiente. A alternância entre sono e vigília ocorre de forma circadiana, sendo esse ciclo variável de acordo com idade, sexo e características individuais. Sua regulação homeostática envolve diversas citocinas e fatores neuro-humorais e endócrinos (ZHANG et al., 2011).

Dentre as várias teorias que buscam explicar o sono, uma das primeiras teorias postuladas é a que havia fadiga das áreas excitatórias da parte superior do tronco cerebral, o Sistema Ativador Reticular Ascendente (SARA), durante o dia de vigília, tornando-se, por consequência, inativas. Entretanto, um experimento mudou esta visão para a concepção atual, mostrando que o sono é causado por um processo inibitório ativo, já que se descobriu que a transecção do tronco cerebral, a nível médio da ponte, cria um cérebro cujo córtex cerebral nunca dorme. Assim, centros localizados abaixo da região médio-pontina do tronco cerebral parecem ser necessários para causar sono pela inibição de outras partes do encéfalo (DROUOT, QUENTIN, 2015; SICLARI, TONONI, 2017).

Durante uma noite de sono observamos diversos eventos eletroencefalográficos que nos permite diferenciar os diversos estágios do sono (**Figura 1**).

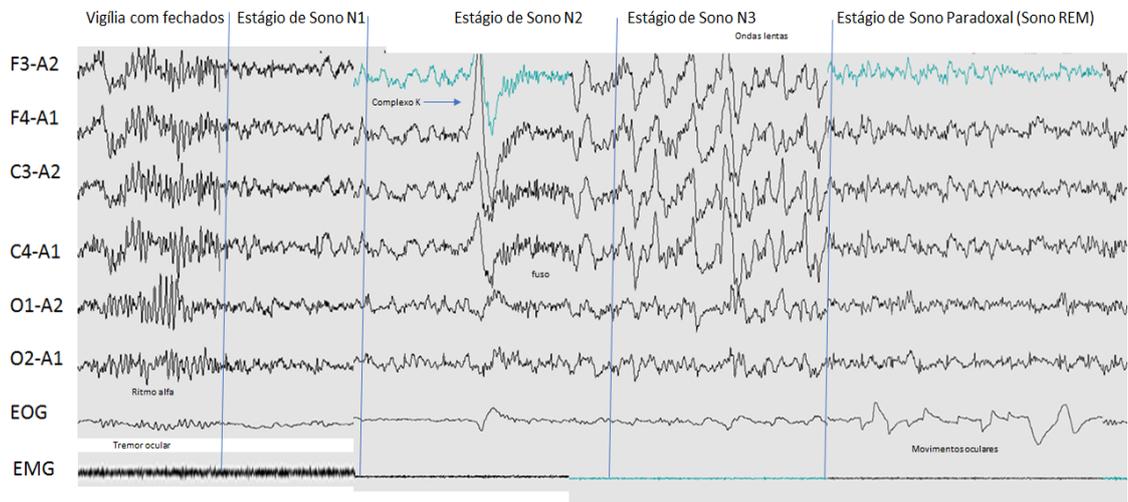


Figura 1 - Atividade eletroencefalográfica (EEG) na vigília nos diferentes estágios do sono. Destacamos que durante a vigília com olhos fechados há o aparecimento de ondas alfas (7 a 12 Hz). O início do sono é marcado pelo desaparecimento do ritmo alfa e também do tremor ocular que é registrado no canal do EOG (Eletroculograma). Cada estágio de sono tem eventos eletrofisiológicos que são marcadores do estágio registrado (Fonte: Arquivo pessoal – Laboratório de Neurobiologia e Ritmicidade, LNRB - UFRN).

Quando deitamos e fechamos os olhos há o aparecimento de padrão ritmo da atividade neuronal na frequência entre 8 e 12 Hz e que é chamado de ritmo alfa. Durante a fase de transição da vigília observamos o desaparecimento do ritmo alfa e o aparecimento das ondas de vértice, nos canais centrais e também o desaparecimento do tremor ocular registrado nos canais EOG. Na fase em seguida, estágio N2, ocorre o aparecimento de uma onda com deflexão negativa e positiva de alta amplitude, chamada de complexo K (em homenagem a Nathiel Kleitman) e os fusos. Estes eventos são predominantes nos canais frontais e centrais. Na fase N3, ocorre o aparecimento de um padrão de ondas lentas, com frequências baixas, 1 a 4 Hz, e alta amplitude, e por isso esta fase também é conhecida como sono de ondas lentas. Esta fase é o sono profundo e ocorre principalmente durante a primeira metade do sono. Em sequência temos o aparecimento de um padrão dessincronizado, com o aumento da frequência da atividade elétrica neuronal e redução na amplitude. Podendo ocorrer movimento rápidos dos olhos e atonia muscular. A sequência de eventos e estágios do sono pode ser evidenciado na **figura 2**. A sequência desta oscilação entre sono Não-REM (N1+N2+N3) e sono REM tem uma duração de aproximadamente uma hora e meia e por isso temos em média 5 ciclos durante uma noite. Uma representação gráfica destas oscilações é chamada de hipnograma (**Figura 3**).

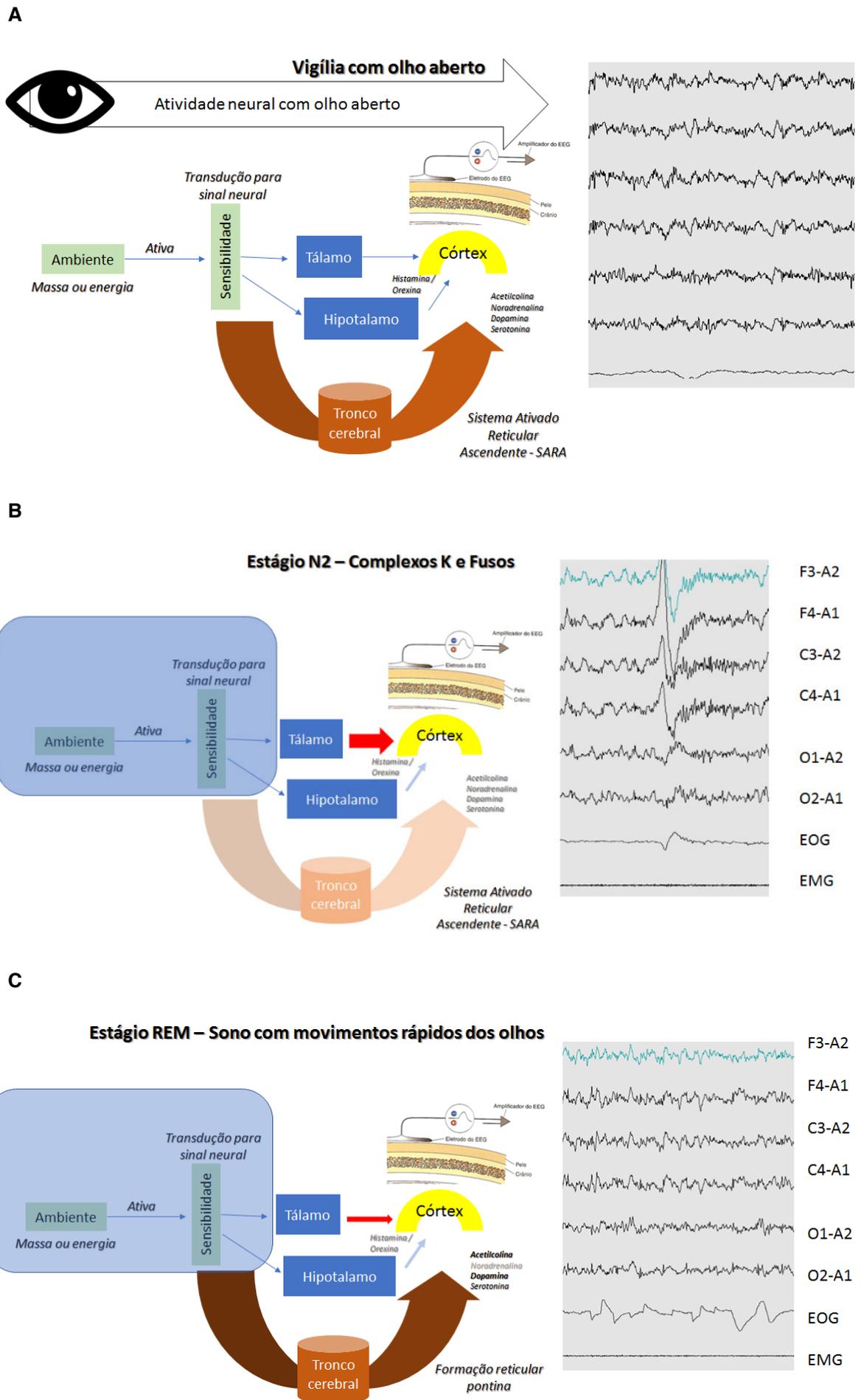


Figura 2 - Esquemas demonstrando as vias neurais que controlam a fase de vigília (A), a fase N2 (B) do sono e a fase de sono REM (C) (Fonte: Arquivo pessoal).

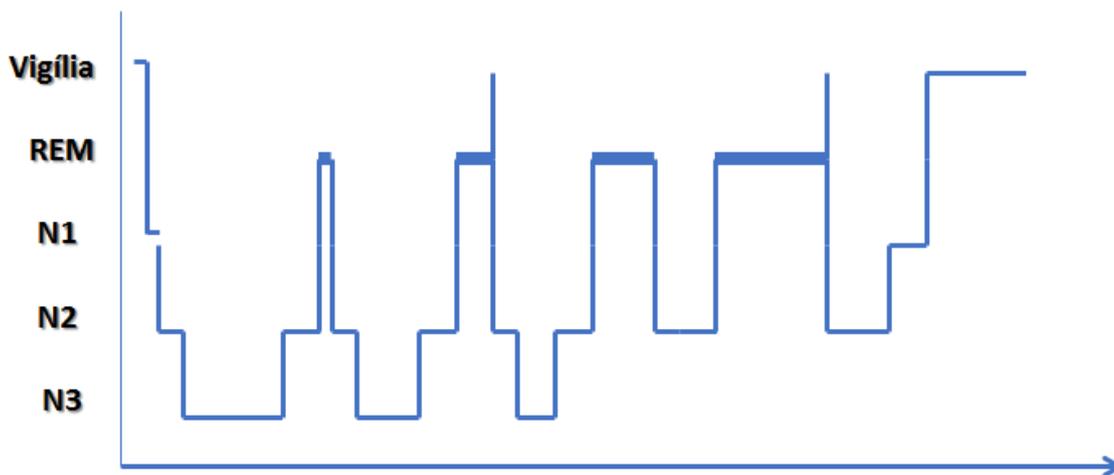


Figura 3 - Hipnograma de um adulto humano (Fonte: Arquivo pessoal).

Na clínica, a quantificação e especificação das fases do sono é registrada através de diversos bio-sinais, como o Eletroencefalograma (EEG), o Eletroculograma (EOG) e o Eletromiograma (EMG) e por isso é chamado de polissonografia. Para a manutenção de cada estágio, tanto a vigília e os diversos estágios de sono são necessários a ativação de circuitos neurais diversos. Para cada circuito há um neurotransmissor específico, e cada neurotransmissor é uma substância produzida em neurônios a partir de outras substâncias endógenas ou ingeridas na alimentação.

A qualidade de vida é algo complexo, pois envolve múltiplos fatores, em relação à percepção de bem-estar, há uma variação de indivíduo para indivíduo. Porém, de forma geral, pode-se dizer que qualidade de vida estaria ligada a fatores essenciais e intrínsecos às necessidades humanas. Diversos hábitos de vida são fundamentais para que haja um alto perfil de saúde na sociedade e no indivíduo em si. O sono está essencialmente relacionado à qualidade de vida da pessoa, e consegue tanto alterações positivas em sua regularidade, quanto negativas, caso tenha alguma alteração em hábitos e quantidade de sono desregulada. Desse modo, além dos inúmeros malefícios à saúde que a privação de sono causa, há no dia seguinte um aumento na rapidez de início do sono e tanto a intensidade quanto a quantidade do sono de ondas lentas, isso normalmente é um mecanismo favorável que o corpo tem em encontrar um meio de equilibrar novamente o ciclo.

3 | SONO DURANTE O DESENVOLVIMENTO HUMANO

Todo ser humano nasce, vive e morre. Ao decorrer da vida e com o transitar em diferentes e progressivas faixas etárias, o indivíduo tende a desenvolver diferentes padrões de comportamento, incluindo as alterações no sono, sabe-se que o padrão do ciclo sono e vigília muda ao longo da vida humana. A Organização Mundial de Saúde considera criança de 0 a 10 anos, adolescente de 10 a 19 anos, mas jovens

são aqueles de 15 a 24 anos de idade. No decorrer da vida, há fatores diretos e indiretos que convergem de maneira a promover alterações no perfil de sono de cada indivíduo (EINSENSTEIN, 2005).

Muito embora o sono seja uma característica comum na espécie humana, cada indivíduo possui um padrão de sono diferente do outro. E, este, ainda pode sofrer alterações, na sua duração, profundidade e qualidade em decorrência a fatores culturais. Assim, o sono sempre é um resultado de fatores de origem biológica, psíquica ou sociocultural, podendo suas perturbações ser resultantes de quaisquer um. Essas alterações acarretam sérias consequências para todo o organismo, como por exemplo, entre as desordens mais comuns, encontra-se o desequilíbrio emocional, capaz de causar perturbações como o stress, a depressão e a ansiedade, isto é, o sono pode ou não ser um fator indutor de pensamentos suicidas. Este tipo de problema é, sobretudo, mais comum em adolescentes. Afinal, na adolescência, além das mudanças hormonais e comportamentais, há grandes mudanças no padrão do ciclo sono e vigília. Nesta fase da vida ocorre um aumento na necessidade do sono e um atraso na alocação temporal do início do sono. Por isso os adolescentes tendem a dormirem mais tarde e a acordarem mais tarde (FEINBERG, CAMPBELL, 2010; DUARTE et al., 2014).

Os adolescentes, em seu dia-a-dia, vivenciam o stress de diminuir as horas de sono, em prol de outras atividades. O mundo moderno requer que os jovens já sejam preparados para a vida adulta e principalmente em âmbito profissional. Essa pressão do mercado de trabalho, dos cursos de profissionalização, das universidades e a influência da economia, associados ao forte crescimento tecnológico tem facilitado o aumento da produtividade, principalmente no período noturno, acarretando em uma deficiência no perfil do sono da população adolescente e jovem (SAMPASA-KANYINGA et al., 2017). Diante do exposto, nota-se que os adolescentes que não possuem uma boa qualidade do sono estão em um parâmetro de risco comportamental, e, conseqüentemente com a qualidade de vida diminuída, visto que, o sono está intrinsecamente associado ao funcionamento fisiológico do organismo, e, por sua vez, direto ou indiretamente à qualidade de vida.

Entende-se que todo e qualquer motivo que retarde a hora de dormir ou que gere sonolência diurna está associado às alterações do sono. São causas comuns das alterações do sono nos adolescentes: “o aumento dos requisitos escolares, das atividades sociais e sobrecarga de trabalho, bem como outras atividades, como assistir televisão e navegar na internet” (CIAMPO et al., 2017).

Um estudo quantitativo realizado com adolescentes na Capital da Paraíba, João Pessoa, demonstrou dentro da amostra de 1.288 participantes, que 51,2% destes adolescentes dormem bem, entretanto 49,8% possuem um sono inadequado, sendo que 29,8% dormem menos de 9hrs por dia e 18,8% dormem mais de 11hrs

por dia (SILVA, 2018). Dado significativo quando se está relacionando o sono com suas alterações, que influenciam na qualidade de vida dos adolescentes.

O fator tecnológico é um forte contribuinte para essa má qualidade do sono. O demasiado e constante uso de televisões, computadores, *notebooks* e celulares, como *smartphones* e *tablets*, podem causar insônia, aumento de peso e algumas patologias, isto é, a forte incidência da iluminação desses equipamentos tecnológicos diminuem a produção da melatonina - hormônio regulador do sono, capaz de resultar em obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e até câncer de mama (REUTRAKUL; VAN CAUTER, 2018).

Conforme os fatores de vivência do adolescente que afetam o seu perfil de sono, o mais afetado será a sua qualidade de vida, independentemente do status social, portanto, “os adolescentes que dormem pouco têm maior probabilidade de adotar outros hábitos não saudáveis, como inatividade física, hábitos alimentares inadequados e comportamentos sedentários” (CIAMPO et al., 2017).

Outra consequência da má qualidade do sono diz respeito à sonolência diurna, podendo alterar a disposição de execução e produção de atividades, dessa forma, gerando um sentimento de insatisfação pessoal, sentimento de irritação e raiva. Ademais: “Um período de sono noturno mais curto também está associado a maior consumo de álcool, tabaco e drogas, comportamentos sexuais de alto risco, excesso de peso, hábitos alimentares inadequados e ideação suicida” (CIAMPO et al., 2017). Ainda nesse contexto, estudos comprovam que há uma correlação entre o consumo de substâncias estimulantes, como o café, refrigerante, bebidas alcoólicas e uso do tabaco com a má qualidade do sono (MARTINI et al., 2012).

4 | MODELO DE REGULAÇÃO DO CICLO SONO VIGÍLIA E A RELAÇÃO COM O COMPORTAMENTO ALIMENTAR

Os ritmos circadianos são controlados pelo Sistema de Temporização Circadiano que é composto por diversos componentes: as vias de entrada que contêm os olhos, em especial as células ganglionares que contêm o fotorreceptor melanopsina, e pelas vias que são os tratos retino-hipotalâmicos; um marcapasso central – os núcleos supraquiasmáticos, formando por múltiplos osciladores (neurônios que estão interconectados); as vias de saídas e os efetores. Estes efetores também podem ter a capacidade de gerar ritmos e por isso são chamados de osciladores periféricos, que podem estar localizados tanto no sistema nervoso central quanto em órgãos tais como o fígado, pulmão, pâncreas e rins (**Figura 4**). Os relógios circadianos são caracterizados unicamente como osciladores autossustentados e compensados pela temperatura (ASHER; SASSONE-CORSI, 2015).

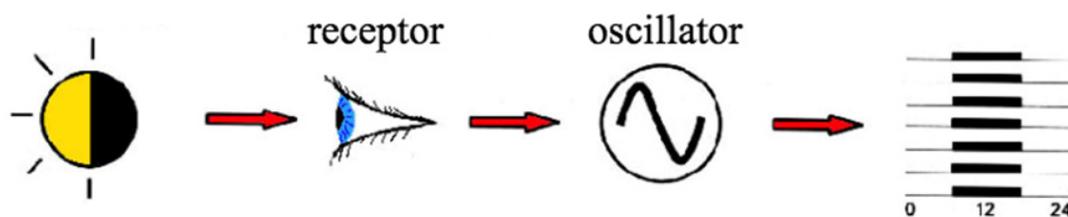


Figura 4 - Esquema do Sistema de Temporização Circadiano mostrando a influência da luz para gerar ritmos (Fonte: Arquivo pessoal).

O Sistema de Temporização Circadiano é uma rede altamente especializada e hierárquica de marca-passos biológicos, dirige e mantém ritmos apropriados nas vias endócrinas e metabólicas necessárias para a homeostase do organismo. O sistema sincroniza-se a mudanças ambientais rítmicas, especificamente ciclos diários de luz e escuro, bem como a ingestão de alimentos (CARNEIRO; ARAÚJO, 2012).

A rotação horária regular de 24 horas da Terra levou à evolução dos osciladores circadianos em praticamente todas as formas de vida, de procariotos a eucariotos (LOUDON, 2012). Os ritmos circadianos sincronizados fornecem ao organismo um mecanismo preditivo para ajustar sua fisiologia interna ao mundo externo, e vários estudos mostraram que um relógio interno robusto oferece uma vantagem competitiva significativa (LOUDON, 2012).

Os relógios circadianos coordenam a fisiologia e o comportamento com o dia solar de 24h para fornecer homeostase temporal com o ambiente externo. Os relógios moleculares que impulsionam essas mudanças rítmicas intrínsecas são baseados em circuitos de retroalimentação de transcrição/tradução interligados que se integram a diversos estímulos ambientais e metabólicos para gerar um tempo interno de 24 h (PARTCH et al., 2014). Os circuitos genéticos que regulam o relógio interno ou o marcapasso são conservados de bactérias para plantas e humanos, embora os componentes individuais ou as engrenagens desses circuitos genéticos sejam diferentes (LI et al., 2015).

Os relógios moleculares localizados ao longo do corpo nos tecidos periféricos são organizados em um sistema hierárquico coerente por um relógio “mestre” localizado no Núcleo Supraquiasmático (NCS) do hipotálamo (PARTCH et al., 2014).

O Núcleo Supraquiasmático é composto de aproximadamente 20.000 neurônios que formam uma rede circadiana altamente unificada. Este relógio mestre é o único relógio molecular a receber entrada de luz da retina que sincroniza o tempo do relógio interno com o dia solar externo, que passa para os relógios periféricos por meio de sinais endócrinos e sistêmicos (YOUNG et al, 2007). Embora o propósito

do sono permaneça desconhecido, ele claramente tem um efeito restaurador no cérebro. Como outros sistemas homeostáticos, como o que governa a temperatura do corpo, que busca recuperar um ponto fixo quando perturbado, a privação do sono é seguida por uma recuperação extra do sono proporcional à perda do sono.

O núcleo supraquiasmático é influenciado pela luz do ambiente durante o dia (via feixe retino-hipotalâmico) e pela melatonina (secretada pela glândula pineal) durante a noite. A secreção da melatonina é máxima durante esse período e sua ação no núcleo supraquiasmático têm sido implicadas no início e manutenção do sono. Essa influência fotoperiódica é transmitida para áreas hipotalâmicas adjacentes (zona supraparaventricular e núcleo dorsomedial), que participam na regulação do comportamento circadiano do sono. Enquanto a manutenção da vigília prolongada resulta em aumento da concentração de adenosina no cérebro, em especial na estrutura diencefálica, o núcleo basal de Meynert do prosencéfalo basal, o que leva à sonolência indução para o sono. A adenosina pode inibir a atividade neuronal colinérgica promotora da vigília (SCAMMELL et al., 2017).

Estas evidências demonstram claramente que os dois componentes reguladores do ciclo sono e vigília, o componente homeostático e o componente circadiano utilizam um vasto conjunto de neurotransmissores e por isso são dependentes da nossa alimentação. Apresentaremos a seguir uma revisão sobre os efeitos do consumo de aditivos alimentares no ciclo sono e vigília e levantando alguns pontos relacionados com a fisiopatologia destes efeitos.

5 | RELAÇÃO DO SONO COM O CONSUMO DE ADITIVOS ALIMENTARES E SEUS MECANISMOS FISIOLÓGICOS

5.1 Aspartame

O aspartame é um adoçante artificial não sacarídeo usado como substituto do açúcar em alguns alimentos e bebidas. Após diversas reclamações feitas à agência americana de controle de alimentos e medicamentos (*Food and Drug Administration* - FDA), empresas ligadas ao aspartame e centros médicos (BRADSTOCK et al., 1986) fizeram uma análise de 231 das reclamações dos problemas relacionados ao uso de aspartame, dentre distúrbios gastrointestinais, alérgicos e neurológicos. Dentro dos problemas neurológicos, em 146 destes casos, observou-se que em 22% foi relatada insônia, sendo em primeiro lugar associado a dores de cabeça (45%) e segundo a alterações de humor (43% - como ansiedade, irritabilidade e depressão).

Um estudo de revisão bibliográfica sobre os efeitos diretos e indiretos do aspartame no cérebro relacionaram possíveis efeitos negativos desse popular

adoçante que podem estar associados com a fisiopatologia de doenças neurológicas, como Alzheimer e Parkinson, além de insônia e dores de cabeça (HUMPHRIES et al., 2007). Porém, até o momento, carece-se de estudos, principalmente *in vivo* em humanos que atestem problemas neurológicos e comportamentais do aspartame, sendo necessário estudos mais sofisticados que busquem comprovações mais sólidas. Por exemplo, a quebra do aspartame produz o peptídeo fenilalanina. Este último é fundamental para a formação de neurotransmissores e aminas biogênicas, tais como dopamina e noradrenalina. Em decorrência de saber que o aspartame gera este aumento de fenilalanina e tirosina (FERNSTROM et al., 1983; VILLAREAL et al., 2016; CHOUDHARY; LEE, 2018) e sabendo que ambos estão envolvidas na fisiologia de aminas biogênicas, esses neurotransmissores são responsáveis pela manutenção da fase de vigília e seu aumento pode provocar uma dificuldade no início e na manutenção do sono. Embora ainda os estudos não sejam conclusivos sobre esses efeitos do aspartame sobre o sono, evidencia-se que a ingestão do mesmo pode estar relacionada fisiologicamente em uma quebra na homeostase de aminas biogênicas.

5.2 Tartrazina

A tartrazina é uma substância sintética do grupo dos azo-compostos e que é utilizada como corante alimentar, ela que provoca a coloração amarelo-limão. Os efeitos da tartrazina no comportamento de crianças têm sido reportados, principalmente seus efeitos na hiperatividade (FEINGOLD, 1979).

Rowe; Rowe (1994) reportaram melhora qualitativa no comportamento de 200 crianças com suspeita de hiperatividade, quando submetidos a uma dieta livre de corantes alimentares sintéticos, onde os pais de 150 das 200 crianças reportaram melhora qualitativa do comportamento em geral. Neste mesmo estudo, realizou um ensaio duplo-cego com 54 crianças (23 reagentes para tartrazina, 11 reagentes incertos e 20 sem relatos de problemas comportamentais como grupo de controle), foi percebido que 24 das 54 crianças apresentaram mudanças comportamentais, como maior inquietude, irritabilidade e problemas do sono quando submetido a um estudo duplo-cego, controlado por placebo usando doses variadas de tartrazina, onde eram analisadas quantitativamente o comportamento diário das crianças pelos pais. Dessas crianças, 18 das 23 reagentes à tartrazina apresentaram modificações, e 3 das 11 como reagentes incertos. Do grupo de controle, apenas 2 das 20 crianças. As mudanças comportamentais relatadas foram inquietude, irritabilidade e distúrbios de sono. Em um estudo similar de 18 semanas, as mesmas mudanças comportamentais em 2 de 8 crianças – hiperatividade por suspeita de reação à tartrazina e carmosina - foram observadas (ROWE; ROWE, 1992). Esses dados são condizentes com as hipóteses da Dieta de Feingold para crianças hiperativas,

livre de corantes e flavorizantes artificiais, com uma restrição inicial de fontes de salicilatos naturais, onde ele reporta uma melhora comportamental na hiperatividade, incluindo melhoras no sono (FEINGOLD, 1979).

5.3 Sacarina

A Sacarina é uma substância artificial derivada do petróleo (tolueno mais ácido clorossulfônico) e é usado como substituto do açúcar em alguns alimentos e bebidas. O nome Sacarina é derivado da palavra latina *saccharum*, que significava açúcar.

Como foi mencionado, o ciclo circadiano é responsável e essencial para uma boa manutenção do sono, e os distúrbios em seus mecanismos, podem provocar distúrbios do sono e perda da qualidade do sono. Nesse ponto, em estudos em ratos que foram submetidos a beber água com adição de sacarina à vontade, mostraram que eles apresentaram modificações do ciclo circadiano sono-vigília no que tange aumento da vigília e do sono não REM durante a fase de ativação (OISHI et al., 2016, 2018). Todavia, ainda não há estudos em humanos que mostrem efeitos da sacarina no sono.

5.4 Glutamato monossódico

A partir de um estudo com 1227 pessoas, mostrou-se que a ingestão de glutamato monossódico pode aumentar o risco de problemas respiratórios durante o sono, e estes são grandes fatores negativos para a qualidade do sono (PICKARD et al., 1982; OLIVO et al., 1986). Além disso, estudos em ratos mostraram aumento na duração total do sono com um maior efeito no sono REM, além de provocar alterações no ciclo circadiano (OLIVO et al., 1986). Boa parte dos estudos tem sido realizada na Ásia. Embora alguns tenham resultados negativos, estudos mais recentes sugerem um efeito do glutamato monossódico no sono e relação com surgimento de problemas respiratórios (SHI et al., 2013, 2014).

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, os hábitos alimentares vêm sofrendo muitas alterações devido a mudanças nos modos de vida das famílias, decorrentes principalmente do aumento na produção industrial de alimentos e sua maior oferta. Neste contexto também está inserido uma alta campanha publicitária para o consumo destes alimentos além da urbanização, participação mais ativa das mulheres no mercado de trabalho etc. Grande parte desses produtos industrializados contém aditivos alimentares, como corantes, conservadores e antioxidantes artificiais, que podem trazer riscos à saúde.

Existem diversos estudos epidemiológicos sugerindo efeitos adversos na saúde humana do consumo alimentar. Alguns estudos mostram inclusive efeitos sobre o ciclo sono e vigília. Todavia, mais estudos empíricos são necessários para melhor evidenciar possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Ainda é preciso cautela ao afirmar que os aditivos alimentares prejudicam o sono. São necessários mais estudos, identificar quais aditivos são potencialmente prejudiciais e realizar estudos direcionados, além de tentar identificar possíveis mecanismos fisiológicos. Todavia, sugerimos que em criança e adolescentes que apresentarem problemas de sonos, em especial com queixas de sonolência diurna, hiperatividade, é importante avaliar se neste caso há um hábito do uso de algum aditivo alimentar e em caso positivo o mesmo deve ser suspenso, e estudado se há melhora com a eliminação do aditivo.

REFERÊNCIAS

- ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N. **Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep.** Science, v.118, n.3062, p.273-274, 1953.
- ASHER, G.; SASSONE-CORSI, P. **Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock.** Cell, v.161, n.1, p.84-92, 2015.
- BLESSING, W. W. **Thermoregulation and the ultradian basic rest-activity cycle.** Handbook of Clinical Neurology. v.156. p.367-375, 2018.
- BORBÉLY, A. A.; DAAN, S., WIRZ-JUSTICE, A.; DEBOER, T. **The two-process model of sleep regulation: a reappraisal.** Journal of Sleep Research, v.25, n.2, p.131-143, 2016.
- BRADSTOCK, M. K.; SERDULA, M. K.; MARKS, J. S.; BARNARD, R. J.; CRANE, N. T.; REMINGTON, P. L.; TROWBRIDGE, F. L. **Evaluation of reactions to food additives: the aspartame experience.** The American Journal of Clinical Nutrition, v.43, n.3, p.464-469, 1986.
- CARNEIRO, B. T. S.; ARAUJO, J. F. **Food entrainment: major and recent findings.** Frontiers in Behavioral Neuroscience, v. 6, n. 83, p. 1-6, 2012.
- CHOUDHARY, A. K.; LEE, Y. Y. **The debate over neurotransmitter interaction in aspartame usage.** Journal of Clinical Neuroscience, v.56, p.7-15, 2018.
- DEL CIAMPO, L. A.; LOURO, A. L.; DEL CIAMPO, I. R.; FERRAZ, I. S. **Características de hábitos de sono entre adolescentes da cidade de Ribeirão Preto (SP).** Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano, v.27, n.3, p.307-314, 2017.
- DROUOT, X.; QUENTIN, S. **Sleep neurobiology and critical care illness.** Sleep Medicine Clinics, v.11, n.1, p.105-113, 2016.
- DUARTE, L. L.; MENNA-BARRETO, L.; MIGUEL, M. A. L.; LOUZADA, F.; ARAÚJO, J.; ALAM, M.; PEDRAZZOLI, M. **Chronotype ontogeny related to gender.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v.47, n.4, p.316-320, 2014.
- EISENSTEIN, E. **Adolescência: definições, conceitos e critérios.** Adolescência e Saúde, v.2, n.2,

p.6-7, 2005.

FEINBERG, I.; CAMPBELL, I. G. **Sleep EEG changes during adolescence: an index of a fundamental brain reorganization.** *Brain and Cognition*, v.72, n.1, p.56-65, 2010.

FEINGOLD, B. F. **The Feingold Cookbook for Hyperactive Children, and Others with Problems Associated with Food Additives and Salicylates.** Portland: Random House Publishing Group, 1979. 327p.

FERNSTROM, J. D.; FERNSTROM, M. H.; GILLIS, M. A. **Acute effects of aspartame on large neutral amino acids and monoamines in rat brain.** *Life sciences*, v.32, n.14, p.1651-1658, 1983.

HOFLE, N.; PAUS, T.; REUTENS, D.; FISET, P.; GOTMAN, J.; EVANS, A. C.; JONES, B. E. **Regional cerebral blood flow changes as a function of delta and spindle activity during slow wave sleep in humans.** *Journal of Neuroscience*, v.17, n.12, p.4800-4808, 1997.

HUMPHRIES, P.; PRETORIUS, E.; NAUDE, H. **Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain.** *European Journal of Clinical Nutrition*, v.62, n.4, p.451-462, 2008.

LI, J.; GRANT, G. R.; HOGENESCH, J. B.; HUGHES, M. E. **Considerations for RNA-seq analysis of circadian rhythms.** *Methods in Enzymology*, v.551, p.349-367, 2015.

LOUDON, A. S. **Circadian biology: a 2.5-billion-year-old clock.** *Current Biology*, v.22, n.14, p.570-571, 2012.

MARTINI, M.; BRANDALIZE, M.; LOUZADA, F. M.; PEREIRA, E. F.; BRANDALIZE, D. **Fatores associados à qualidade do sono em estudantes de Fisioterapia.** *Fisioterapia e Pesquisa*, v.19, n.3, p.261-267, 2012.

MIGNOT, E. **Why we sleep: the temporal organization of recovery.** *PLoS Biology*, v.6, n.4, p.e106, 2008.

OISHI, K.; HIGO-YAMAMOTO, S.; YASUMOTO, Y. **Moderately high doses of the artificial sweetener saccharin potentially induce sleep disorders in mice.** *Nutrition*, v.32, n.10, p.1159-1161, 2016.

OISHI, K.; OHYAMA, S.; HIGO-YAMAMOTO, S. **Chronic sleep disorder induced by psychophysiological stress induces glucose intolerance without adipose inflammation in mice.** *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v.495, n.4, p.2616-2621, 2018.

OLIVO, M.; KITAHAMA, K.; VALATX, J. L.; JOUVET, M. **Neonatal monosodium glutamate dosing alters the sleep-wake cycle of the mature rat.** *Neuroscience Letters*, v.67, n.2, p.186-190, 1986.

PARTCH, C. L.; GREEN, C. B.; TAKAHASHI, J. S. **Molecular architecture of the mammalian circadian clock.** *Trends in Cell Biology*, v.24, n.2, p.90-99, 2014.

PICKARD, G. E.; TUREK, F. W.; LAMPERTI, A. A.; SILVERMAN, A. J. **The effect of neonatally administered monosodium glutamate (MSG) on the development of retinofugal projections and the entrainment of circadian locomotor activity.** *Behavioral and Neural Biology*, v.34, n.4, p.433-444, 1982.

POSTNOVA, S.; VOIGT, K.; BRAUN, H. A. **A mathematical model of homeostatic regulation of sleep-wake cycles by hypocretin/orexin.** *Journal of Biological Rhythms*, v.24, n.6, p.523-535, 2009.

REUTRAKUL, S.; VAN CAUTER, E. **Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes.** *Metabolism*, v.84, p.56-66, 2018.

- ROWE, K. J.; ROWE, K. S. **The Relationship between Inattentiveness in the Classroom and Reading Achievement (Part A): Methodological Issues.** Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, v.31, n.2, p.349-356, 1992.
- ROWE, K. S.; ROWE, K. J. **Synthetic food coloring and behavior: a dose response effect in a double-blind, placebo-controlled, repeated-measures study.** The Journal of Pediatrics, v.125, n.5, p.691-698, 1994.
- ROWE, K. S.; ROWE, K. J. **Norms for parental ratings on conners' abbreviated parent-teacher questionnaire: Implications for the design of behavioral rating inventories and analyses of data derived from them.** Journal of Abnormal Child Psychology, v.25, n.6, p.425-451, 1997.
- SAMPASA-KANYINGA, H.; HAMILTON, H. A.; CHAPUT, J. P. **Sleep duration and consumption of sugar-sweetened beverages and energy drinks among adolescents.** Nutrition, v.48, p.77-81, 2018.
- SCAMMELL, T. E.; ARRIGONI, E.; LIPTON, J.O. **Neural circuitry of wakefulness and sleep.** Neuron, v.93, n.4, p.747-765, 2017.
- SHI, Z.; TAYLOR, A. W.; YUAN, B.; ZUO, H.; WITTERT, G. A. **Monosodium glutamate intake is inversely related to the risk of hyperglycemia.** Clinical Nutrition, v.33, n.5, p.823-828, 2014.
- SHI, Z.; WITTERT, G. A.; YUAN, B.; DAI, Y.; GILL, T. K.; HU, G.; TAYLOR, A. W. **Association between monosodium glutamate intake and sleep-disordered breathing among Chinese adults with normal body weight: emerging opportunities for research on monosodium glutamate intake and health at a population level.** Nutrition, v.29, n.3, p.508-513, 2013.
- SICLARI, F.; TONONI, G. **Local aspects of sleep and wakefulness.** Current Opinion in Neurobiology, v.44, p.222-227, 2017.
- SILVA, T. O. D. **Relação entre duração do sono e consumo de alimentos ultraprocessados em adolescentes escolares em João Pessoa-PB.** João Pessoa, 2018. 44p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição), Departamento de Nutrição do Centro de Ciências de Saúde, Universidade Federal da Paraíba (PB).
- VILLAREAL, L. M. A.; CRUZ, R. A. M.; PLES, M. B.; VITOR, R. J. S. **Neurotropic effects of aspartame, stevia and sucralose on memory retention and on the histology of the hippocampus of the ICR mice (*Mus musculus*).** Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, v.6, n.2, p.114-118, 2016.
- ZHANG, L.; JONES, C. R.; PTACEK, L. J.; FU, Y.H. **The Genetics of the Human Circadian Clock.** Advances in Genetics, v.74, p.231-247, 2011.
- YOUNG, M. E.; BRAY, M. S. **Potential role for peripheral circadian clock dyssynchrony in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction.** Sleep Medicine, v.8, n.6, p.656-667, 2007.

EFEITOS DE ADITIVOS ALIMENTARES NA MICROBIOTA INTESTINAL

Data de aceite: 14/02/2020

Thially Braga Gonçalves

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

thially@gmail.com

Renato Mendes dos Santos

Departamento de Medicina, Núcleo de Estudos
em Saúde Pública, Campus Senador Helvídio
Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí,
Picos – PI.

Emanuel Victor Cordeiro da Costa Silva

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

Ana Patrícia de Alencar Rêgo

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

Renata Kelly dos Santos e Silva

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

Rute Emanuela da Rocha

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

Maria Clara Feijó de Figueiredo

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

João Matheus Ferreira do Nascimento

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

Francilany Antonia Rodrigues Martins Neiva

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

Joilane Alves Pereira-Freire

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

RESUMO: O advento da industrialização e do acelerado modo de vida da população na sociedade moderna contribuíram para uma maior produção, uso e comercialização de aditivos alimentares presentes em alimentos instantâneos e industrializados. Este estudo objetivou demonstrar os efeitos dos aditivos químicos na microbiota intestinal e os seus diferentes impactos no organismo. O uso desenfreado dos aditivos em alimentos está ligado a fortes alterações da microbiota intestinal, e podem estar relacionados ao desenvolvimento de enfermidades como disbiose, câncer, refluxos gastroesofágicos, doenças inflamatórias e alterações do eixo cérebro-intestino. Alterações estas ocasionadas

pela modificação na permeabilidade intestinal e redução do pH, as quais estimulam a proliferação de bactérias patogênicas, reduzem o número de bactérias benéficas e provocam o acúmulo de substâncias tóxicas no organismo. Desse modo, os aditivos alimentares apresentam efeitos deletérios e negativos no estado de saúde do indivíduo, sendo imprescindível o seu estudo e sua aplicabilidade de forma responsável.

PALAVRAS-CHAVE: Microbiota Intestinal. Disbiose. Obesidade. Câncer.

EFFECTS OF FOOD ADDITIVES ON THE INTESTINAL MICROBIOTA

ABSTRACT: The dawn of industrialization and the accelerated way of life in the modern society contributed to increased production, use and marketing of food additives, which will be present in instant foods and processed foods. This study aimed to demonstrate the effects of food additives on the intestinal microbiota and their different impacts. The extensive use of food additives is linked to strong changes in intestinal microbiota, which may be related to the development of numerous diseases, such as dysbiosis, cancer, gastroesophageal reflux, inflammatory diseases and alterations of the brain-intestine axis. These changes, which are caused by changes in intestinal permeability, reduction of pH and other factors, may stimulate the proliferation of pathogenic bacteria, reduce the number of beneficial ones and increase accumulation of toxic substances in the body. Thus, food additives cause strong effects on individual health status, and their study and applicability in a responsible way is essential.

KEYWORDS: Gut Microbiota. Dysbiosis. Obesity. Cancer.

1 | INTRODUÇÃO

O hábito alimentar do brasileiro foi redefinido a partir do surgimento da indústria alimentar e marcado pelo consumo excessivo de produtos processados, em detrimento de produtos regionais e naturais, principalmente nos grandes centros urbanos, onde a produção de alimentos e a dieta humana mudaram significativamente ao longo da história (RENWICK et al., 2013).

O início do século XX representou um marco para a história o Brasil, o qual passou por profundas modificações em diversos setores da sociedade. A recente promulgação da Lei Aurea em 1888, assim como a Proclamação da República em 1889 abalaram as estruturas de um país que ainda era predominantemente rural (FREYRE, 2004). As cidades brasileiras, que ainda resistiam ao processo de urbanização, foram tomadas por escravos libertos, imigrantes italianos e japoneses, que chegaram para a substituir a mão de obra anteriormente utilizada, assim como, também, por um latente desejo de desenvolvimento de uma indústria local. O acender das luzes dos anos 1900, iluminaria o início do processo de industrialização que

tomaria forma no governo de Getúlio Vargas, na década de 40, assim como daria visibilidade ao processo de urbanização que se intensificava no sudeste do país. Essa realidade é retratada na obra modernista “Os Operários” de Tarsila do Amaral, a qual evidenciava a diversidade da matriz populacional brasileira juntamente com o processo industrial (PRADO-JÚNIOR, 1994).

Para dar lastro a esse processo de crescimento, fez-se necessário a implementação de novas tecnologias que amparassem as demandas da crescente população que se adensava nas deficitárias cidades brasileiras. Dentre essas demandas, destaca-se a alimentícia, a qual representava um imenso desafio para os governos, uma vez que a produção agrícola não conseguia acompanhar os largos passos da demanda populacional. O reflexo desse descompasso foi o aumento nos indicadores da fome no país, fato esse que pode ser comprovado pelo índice de desnutrição em crianças menores de 5 anos de idade do IBGE, ao passo que alcançou o status de país urbanizado, na década de 70 (**Figura 1**) (IBGE, 2010).

Sob essa perspectiva, surgiram movimentos como a Revolução Verde, colocando-se como uma promessa para erradicação da fome no país, através do uso de tecnologias como a utilização de aditivos alimentares para ampliar a oferta de alimentos. A introdução de novas ferramentas no manejo da agricultura do Brasil, assim como no padrão de consumo da população Brasileira – advindas do processo de Globalização – modificaram os hábitos alimentares da sociedade, a qual se adequava à dinâmica do mundo globalizado (CASTRO, 1984; SANTOS, 2003; FURTADO, 1998).

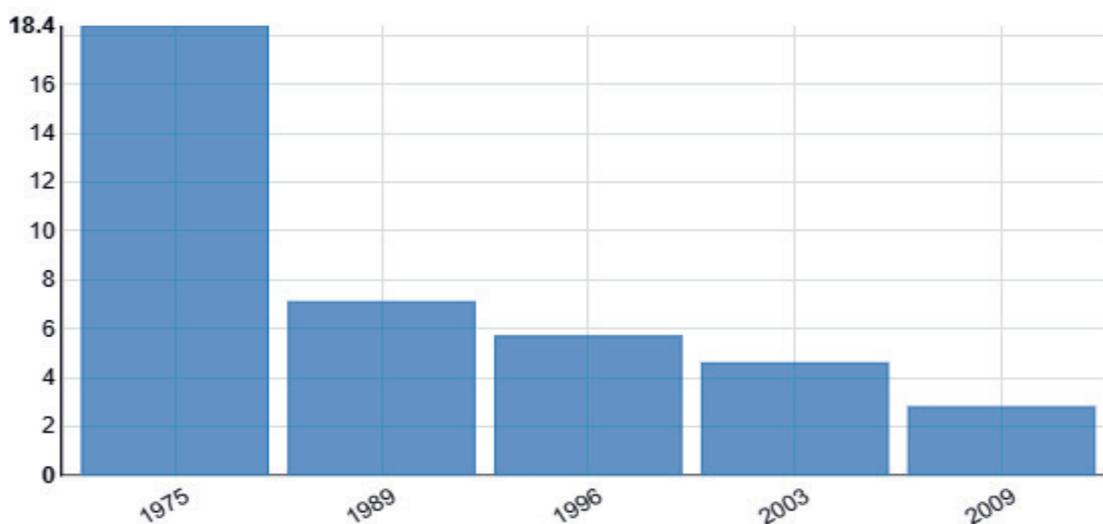


Figura 1 - Prevalência de desnutrição total em crianças menores de 5 anos de idade (%) entre 1975 e 2009. Fonte: IBGE.

Ao longo dessas modificações, o organismo humano também sofreu alterações,

passando a exigir maior capacidade nutricional a fim de suportar desequilíbrios como poluição ambiental, estresse físico, emocional e aumento no consumo de alimentos com fatores antinutricionais e industrializados. No entanto, o uso desenfreado de alimentos com grandes quantidades de aditivos alimentares, representa risco à saúde e preocupação quantos aos danos que podem ser causados por esses a longo prazo (ALMEIDA et al., 2009).

A microbiota intestinal é composta por bactérias que possuem um importante papel em vários processos metabólicos normais no organismo humano bem como atuando também em doenças, tais como a obesidade e comorbidades que a acompanham a exemplo de esteatose hepática, diabetes e eventos cardiovasculares (BINNS, 2013). Os hábitos alimentares, como o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos são componentes que irão interferir na composição e equilíbrio da flora intestinal. Além disso, os fatores não-alimentares, como estresse, idade, exercícios físicos, antibióticos e condições climáticas, podem alterar esse equilíbrio e culminar em disbiose e outras enfermidades como diabetes, alergias, artrite reumatoide, doença inflamatória e câncer (TOMASELLO et al., 2016).

A dieta é o principal fator regulador da microbiota intestinal. Refeições ricas em aditivos alimentares e alimentos processados podem alterar drasticamente o equilíbrio dessa microbiota, produzindo sintomas e causando enfermidades. Os aditivos em alimentos podem alterar o pH e o número de bactérias benéficas e patogênicas, interferindo na saúde da flora intestinal como um todo, fato este, que pode levar ao desencadeamento de patologias. Autores relatam que o uso desenfreado de aditivos está associado ao acelerado ritmo da vida humana, que necessita de produtos industrializados com maior tempo de conservação, os quais proporcionam uma alimentação mais rápida e prática (FRANÇA et al., 2012; SAAVEDRA et al., 2018).

O consumo de aditivos na alimentação está associado ao desenvolvimento de comorbidades (YADAV et al., 2016) e alterações na microbiota intestinal, portanto, é importante ter um olhar diferenciado quanto ao uso excessivo desses produtos, bem como possíveis consequências à microbiota intestinal e saúde humana, sobretudo, quando usados a longo prazo. Assim, é necessário entender melhor a sua importância, tipos e formas de utilização e os respectivos modos de impactar a qualidade de vida e saúde das pessoas, fato este que justifica a pesquisa em questão, a qual tem por objetivo demonstrar o uso dos aditivos alimentares e a sua interferência na microbiota intestinal.

2 | MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota gastrointestinal, microflora ou microbioma gastrointestinal, consiste em uma cadeia de microrganismos que habitam o trato digestivo, desde a cavidade oral até o colón. Eles constituem um ecossistema metabolicamente ativo e complexo, formado por bactérias, vírus, fungos, parasitas e algumas células eucariontes, que colonizam o trato digestivo humano logo após o nascimento. Dessa forma, a microbiota forma uma associação dinâmica de benefícios mútuos, simbiose, na qual difere o organismo humano dos demais, o que resulta na manutenção imunológica, metabólica e das funções motoras, também age na recuperação, digestão e absorção de nutrientes, bem como, no colapso molecular. Além disso, pode evitar a carcinogênese através destas atividades biológicas (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017).

A estrutura e composição da microbiota intestinal variam ao longo da existência, com influência da idade, à alimentação, às doenças e comorbidades. Nos três primeiros anos de idade, os microrganismos que habitam o trato gastrointestinal dependem basicamente da interação indivíduo e ambiente. Após isso, a microflora expressa aspecto semelhante com aquela observada nos indivíduos adultos. No entanto, na idade adulta, a estrutura e composição da microbiota são relativamente estáveis, sendo improvável a colonização por um microrganismo não autóctone. Nessa fase, em geral, há uma proporção maior de bactérias do filo Firmicutes em relação àquelas do filo Bacteroidetes (OLIVEIRA; HAMMES, 2016).

As bactérias com o potencial patogênico surgem de várias formas no intestino, uma delas é pelo hábito de ingerir líquidos durante as refeições, e na primeira hora seguinte ao seu término. Pois além de reduzir a produção de saliva, também neutraliza a acidez estomacal, responsáveis pelo processo de digestão e absorção. Outra forma de causar o desenvolvimento desses patógenos é através da alimentação desequilibrada pobre em fibras e antioxidantes, com baixo consumo de verduras, legumes e frutas. Outros fatores que contribuem, é o consumo elevado de açúcares, produtos industrializados e excesso na ingestão de gorduras, proteínas e álcool (SOUZA; MARTINELLI, 2016).

Por outro lado, existem as bactérias benéficas que, além de estarem envolvidas em diversas atividades metabólicas e imunológicas, também auxiliam na biodisponibilidade de nutrientes. Estas recebem substratos de alimentos simbióticos, que servem de suplemento, e prebióticos, que são alimentos não digeríveis pelo organismo humano, como as fibras e alimentos semelhantes, como frutanos do tipo inulina, galacto-oligossacarídeos e fruto-oligossacarídeos. Esses prebióticos têm como papel primordial, estimular o crescimento das bactérias benéficas, como as bifidobactérias e os lactobacilos, que modulam várias propriedades do sistema

imunológico (SOUZA; MARTINELLI, 2016).

A microbiota atua como barreira contra agentes agressivos, através da produção de substâncias inibitórias, com a finalidade de impedir a penetração desses patógenos na mucosa intestinal sendo representado por uma gama de microrganismos que recobrem todo o trato gastrointestinal. Contudo, o genoma microbiano, permite com que os agentes da microbiota executem várias atividades metabólicas que não são codificadas pelo genoma humano e, portanto, estas ações podem ser benéficas para o hospedeiro. O mesmo codifica 3 a 4 milhões de genes, ou cerca de 150 vezes mais do que o genoma humano (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017).

O genoma microbiano é conhecido como metagenoma intestinal, o qual desempenha uma função crítica na saúde e doença humana (CHEN et al., 2017). Contudo, cada bactéria do trato gastrointestinal carrega consigo uma quantidade de genes, podendo ela ser benéfica, quando presente em intestino de pessoas saudáveis, como as espécies: *Bacteroides massiliensis*, *Stoquefichus massiliensis* e *Bacteroides coprocola*, as quais possuem cerca de 70 genes, entre outras espécies. Além disso, as bactérias podem ser classificadas, também, como não benéficas, quando estas têm o poder de causar doenças como diabetes, câncer ou Parkinson, como as bactérias: *Christensenella minuta*, *Catabacter hongkongensis*, *Lactobacillus mucosae*, *Ruminococcus bromii* e *Cinnamivorans papillibacter* (PETROV et al., 2017).

Portanto, o microbioma gastrointestinal promove a consolidação da barreira intestinal e a proteção contra agentes tóxicos, por meio da isenção competitiva nos locais de ocupação, que atuam no combate às substâncias estranhas ao organismo, como alimentos mal digeridos, devido a composição da microbiota, como imunoglobulinas IgA, tecido linfóide intestinal (GALT) e células efectoras como macrófagos, mastócitos e linfócitos. Em contrapartida, a desintegração e a permeabilidade da barreira intestinal favorecem a entrada de moléculas potencialmente envolvidas no disparo de resposta inflamatória, desencadeando distúrbios, como: redução dos movimentos intestinais, supercrescimento bacteriano, translocação bacteriana, refluxo gastroesofágico e alterações no eixo cérebro-intestino (OLIVEIRA; HAMMES, 2016) (**Figura 2**).

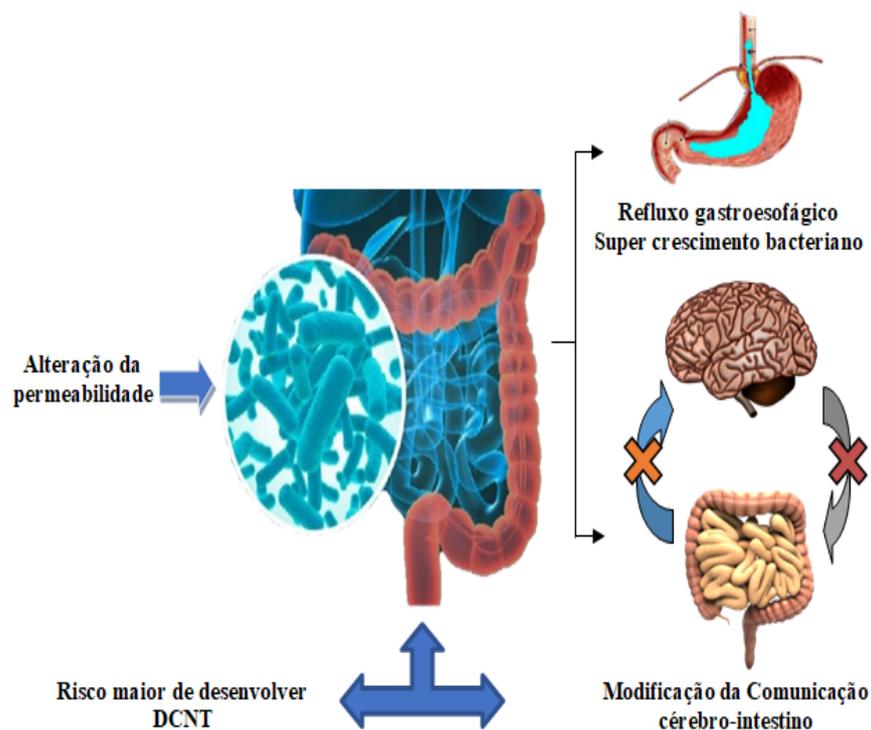


Figura 2 - Distúrbios desencadeados pela alteração da permeabilidade da barreira intestinal.

De acordo com Frota et al. (2015), a microbiota pode ser modificada através da dieta, de modo que a ingestão de calorias em excesso propicia a proliferação de bactérias, capazes de causar inflamações, como as desordens metabólicas, devido às alterações na sua composição, provocando, assim, o desenvolvimento da obesidade. Tal doença pode ser influenciada pelo crescimento de dois filos principais de bactérias que agem na atividade metabólica intestinal, Bacteroidetes e as Firmicutes, que desempenham o papel de remoção e estocagem das calorias ingeridas. Esses filos constituem 90% das bactérias que habitam o intestino humano.

Existe uma associação entre a microbiota gastrointestinal e câncer de mama, devido às alterações hormonais, pois o estrogênio é secretado pela bile e metabolizado no intestino, pelo conjunto de genes microbianos, chamado de estroboloma. Esses genes microbianos são capazes de produzir enzimas metabolizadoras de estrogênio, conhecidos como “Estroboloma”, que são potenciais biomarcadores para diversas patologias metabólicas. Os estrógenos em nosso corpo são absorvidos pelo fígado através da primeira-passage e biotransformados (metilação, hidroxilação e conjugação) em metabólitos com diferentes afinidades com os receptores de estrógenos. O Estroboloma teria o potencial de alterar essa biotransformação, um fator de risco para o desenvolvimento de câncer, principalmente devido ao acúmulo de estrógenos, causado pela escassez dos genes microbianos (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017) (**Figura 3**).

Também tem sido investigado o papel da microbiota intestinal na homeostasia dos níveis sistêmicos de estrogênio através do ciclo entero-hepático, os autores

consideraram que esta população microbiana é essencial. A microbiota intestinal pode influenciar o risco de câncer de mama, pela alteração do metabolismo, ciclo de estrogênios e sistema imune. Os autores consideram que o seu envolvimento na carcinogênese o torna um potencial alvo para a intervenção, prevenção e tratamento (**Figura 3**) (FERNSTRAND et al., 2017; GOEDERT et al., 2018).

Os desequilíbrios nas regulações de imunidade e estado nutricional de excesso de peso a obesidade, devido ao alto teor de gordura, baixo consumo de alimentos simbióticos e uso excessivo de industrializados com a presença de aditivos químicos, podem influenciar também no crescimento do tumor, pois todos esses fatores influenciam e alteram a composição da microbiota intestinal (OLIVEIRA; HAMMES, 2016; PASSOS; MORAES-FILHO, 2017).

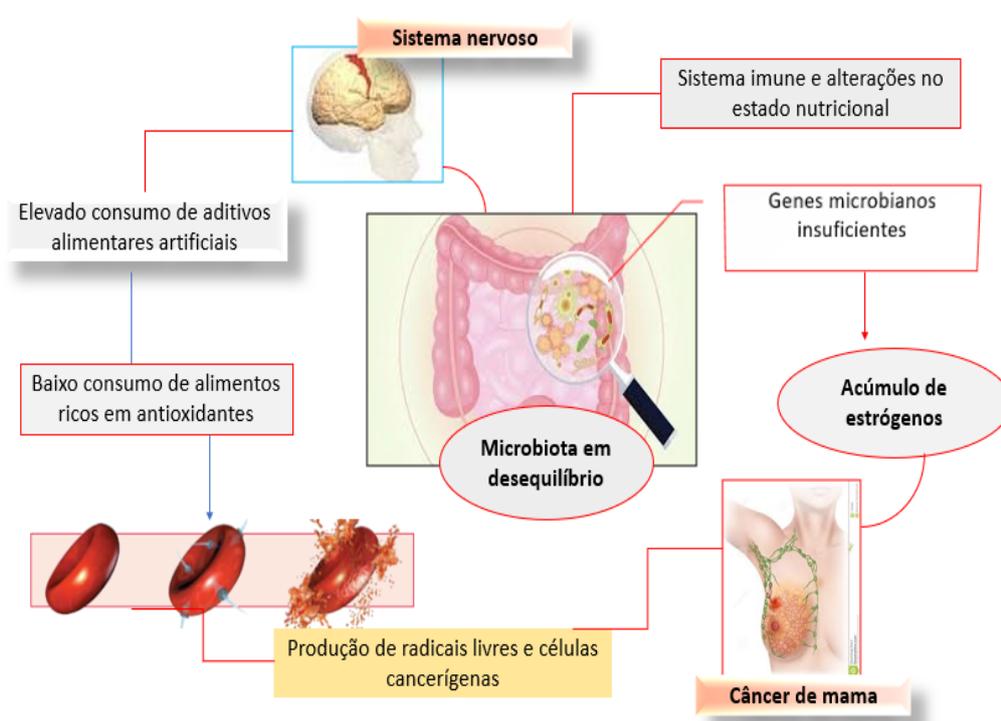


Figura 3 - Relação entre microbiota, câncer de mama e regulações do sistema nervoso e imune.

3 | ADITIVOS ALIMENTARES, MICROBIOTA INTESTINAL E PRINCIPAIS DISTÚRBIOS RELACIONADOS À SAÚDE

As pesquisas sobre o microbioma do intestino humano aumentaram significativamente ao longo dos últimos anos com as novas descobertas em tecnologia, isso graças aos inúmeros benefícios à saúde do hospedeiro que vêm sendo encontrados nessa relação simbiótica. As descobertas buscaram evidenciar que a microbiota não só produz metabólitos que podem favorecer a fisiologia do hospedeiro, mas que esses metabólitos também exercem um papel primordial no

sistema imunológico e no metabolismo energético por meio de uma série complexa de interações bioquímicas. Essas interações podem ter grande influência na saúde ou no risco de aparecimento de doença crônica no hospedeiro (ROWLAND et al., 2017; SAWICKI et al., 2017). Vale ressaltar que existem estudos e uma série de questionamentos a respeito dos aditivos alimentares que os consideram como tóxicos se não forem utilizados dentro de seus limites de segurança, podendo oferecer riscos aos consumidores, em especial aos indivíduos alérgicos a estas substâncias (YADAV et al., 2016).

Uma vez que os atributos sensoriais implicam diretamente na decisão de compra, logicamente as cores dos alimentos influenciam neste processo de escolha e, sabendo disso, as indústrias utilizam corantes, os quais possuem função de acentuar a coloração dos alimentos para que o consumidor se sinta atraído a obter o mesmo. Dentre os corantes utilizados em alimentos, estes podem ser extraídos de forma natural ou sintética (POLÔNIO; PERES, 2009). Estes mesmos autores apontam reações adversas aos aditivos, quer seja aguda ou crônica, tais como reações tóxicas no metabolismo por causa de alergias, alterações no comportamento, em geral, e carcinogenicidade, essa última observada em longo prazo (IAMARINO et al., 2015).

Portanto, maus hábitos de vida como consumo de bebidas alcoólicas, tabaco, além de alimentação rica em gorduras saturadas e nitritos, são fatores de risco à saúde. A alta ingestão de nitrato, composto amplamente encontrado em carnes e produtos cárneos, pode estar associada com o câncer de estômago. Após a redução a nitrito, reação produtora de agentes nitrosantes, este reagirá com as aminas ingeridas na dieta, formando as nitrosaminas, que são potentes carcinógenos, e apresentam ação teratogênica e mutagênica. Inúmeros alimentos propiciam a formação de n-nitrosaminas e é importante destacar que a Legislação Brasileira permite o uso desses aditivos, classificando-os como agentes conservadores determinando que a soma dos nitritos e nitratos, determinados como resíduo máximo, não deve superar 0,015g/100g, expressa como nitrito de sódio (BRASIL, 2019).

Esses sais de nitrato e nitrito são exemplos de corantes e atuam na produção de alimentos embutidos por conferir coloração rosada, além de atuar como agentes antibióticos com função bacteriostática, por inibir a multiplicação de *Clostridium botulinum* (SCHEIBLER et al., 2013; IAMARINO et al., 2015). O nitrito de sódio (NaNO_2) possui maior toxicidade, quando comparado ao nitrato, devido sua atividade de produção de metahemoglobina permitindo que a hemoglobina seja menos efetiva para realizar o transporte de oxigênio para o organismo, quando consumido em excesso (CARTAXO, 2015).

3.1 Disbiose intestinal

Alterações no ecossistema bacteriano intestinal podem ocorrer por vários fatores, internos ou externos ao homem, como o tipo de parto, a alimentação, o uso de antibióticos, de prebióticos e de probióticos, idade, estresse, fatores genéticos, entre outros. A modificação em decorrência de alguns desses fatores pode levar a alteração da microbiota, no qual ocorrerá redução de bactérias benéficas e aumento de patógenos, portanto, apresentando um quadro de disbiose intestinal (ZHANG, 2015).

Modificações na fisiologia intestinal têm como consequência o desequilíbrio da microbiota intestinal, provocando o aumento de bactérias malélicas, configurando situação de risco. Uma parte destas bactérias podem se abrigar no intestino delgado, provocando alto prejuízo da função digestiva e a combinação de toxinas com proteínas. Este processo é designado como disbiose, um distúrbio cada vez mais encontrado no diagnóstico de várias doenças e caracterizado pela disfunção colônica devido à modificação da microbiota do intestino, na qual ocorre predominância das bactérias patogênicas sobre as bactérias benéficas (ALMEIDA et al., 2009; ALONSO; GUARNER, 2013; FLESCHE et al., 2014).

As alterações na composição dos microrganismos contidos no intestino acabam comprometendo a modulação do sistema imunológico, podendo instigar o desenvolvimento de doenças inflamatórias, autoimunes ou atópicas. A sociedade industrializada tem proporcionado grande prevalência destas doenças, e dados epidemiológicos mostram que este aumento tem relação íntima com as mudanças ambientais e no estilo de vida (FRANCINO, 2014).

A composição da microbiota pode sofrer mudanças e essas alterações acontecem sob total influência da dieta, uso de medicamentos e infecção invasiva por meio de patógenos. Como consequência, as ações moduladoras sobre o sistema imune têm ajudado bastante para o desenvolvimento de inflamações crônicas e doenças autoimunes. Sendo assim, quando relacionada com uma condição de predisposição genética coligada a outros mecanismos biológicos, a disbiose pode desencadear a progressão de doenças (JAIN; WALKER, 2015).

Adoçantes artificiais estão entre os aditivos alimentares mais consumidos do mundo. Ao proporcionar sabor doce, isento ou de baixa caloria, são aliados importantes no tratamento dietético do diabetes e de indivíduos que desejam restringir consumo calórico. Novas evidências sugerem que a intolerância à glicose, induzida por adoçantes, é mediada por alterações na composição e funcionamento da microbiota intestinal. É possível que substitutos da sacarose interfiram na diversidade de bactérias comensais e favoreçam a formação de disbiose intestinal (SUEZ et al., 2014).

Para comprovar essa hipótese, animais de laboratório receberam bebidas acrescidas de sacarina, sucralose e aspartame, na dose ajustada de 5mg/Kg. Após 5 semanas, houve aumento significativo da intolerância à glicose em todos os grupos que receberam adoçantes. Posteriormente, foi realizado transplante fecal, que transferiu a configuração microbiana de camundongos que receberam adoçantes para animais controles (*germ free*) (SUEZ et al., 2014). Seis dias após o transplante, animais que receberam sacarina replicaram tolerância à glicose diminuída. Em comparação com todos os grupos, a microbiota de animais que receberam sacarina apresentou disbiose considerável, com aumento de mais de 40 unidades taxonômicas operacionais (**Figura 4**).

Foi encontrada maior proliferação de espécies patogênicas como *Staphylococcus aureus*, *Providencia rettgeri*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides fragilis* e *Parabacteroides distasonis* (SUEZ et al., 2014).

3.2 Obesidade, disbiose e o papel da qualidade da dieta

Doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial, dislipidemia e doença cardiovascular aterosclerótica, assumem importância crescente na saúde pública mundial em decorrência de suas incapacitações e mortalidade precoce. A adiposidade corporal excessiva tem papel central na gênese dessas doenças, sendo alarmante o aumento das cifras de obesidade no Brasil e no mundo (IBGE, 2010). Os determinantes de obesidade são múltiplos, envolvendo fatores genéticos e ambientais, dentre os quais se destacam as dietas com alta densidade energética e a inatividade física. O papel das bactérias que colonizam o intestino humano como agentes etiopatogênicos desta e de outras DCNTs ganha destaque por representarem alvo potencial de intervenção (BACKHED et al., 2004; CANI et al., 2007).

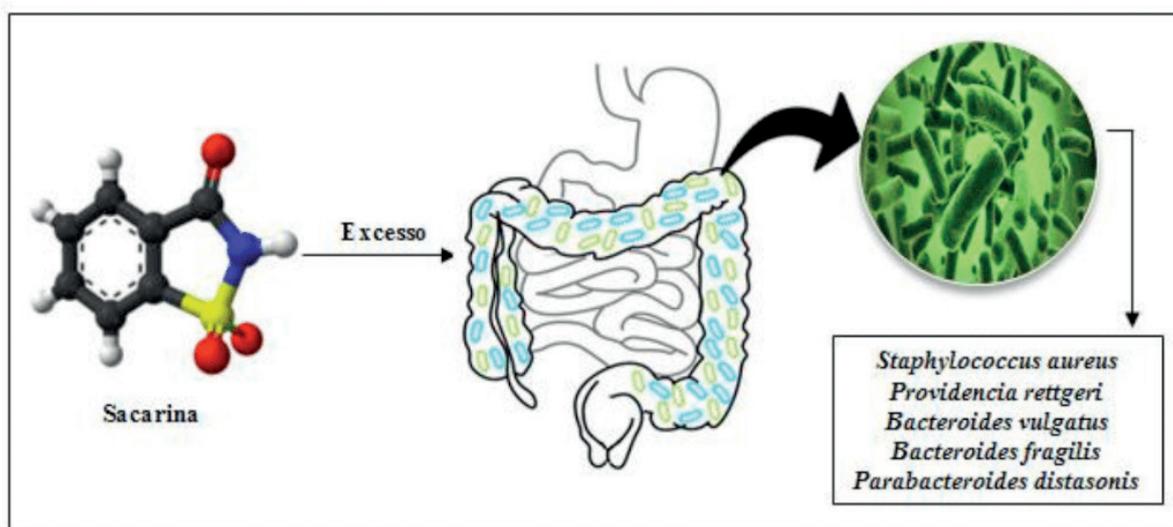


Figura 4 - Mecanismo de disbiose desencadeada por excesso de sacarina.

Já é consenso que a microbiota intestinal humana é composta de aproximadamente 100 trilhões de bactérias envolvendo mais de mil espécies e apresenta uma relação de simbiose com o organismo. Ela auxilia e contribui para o metabolismo de forma geral, exercendo importante função em converter o alimento em nutrientes e energia (SILVA et al., 2013). É relatado que pessoas obesas e magras apresentam microbiotas distintas (DIBAISE et al., 2008). Portanto, na obesidade, a composição da microbiota intestinal parece exercer papel relevante no ganho de peso, visto que, algumas espécies de bactérias e fungos que habitam o intestino humano são capazes de reabsorver amido e açúcar no cólon (KERCHER; GARCIA, 2016).

Alguns estudos reforçam ainda a relação entre distúrbios intestinais e o ganho de peso excessivo, mostrando a relevância em manter a microbiota saudável para prevenção de doenças crônicas (SOUZA; FERNANDES, 2015; KERCHER; GARCIA, 2016; WEISS; HENNET, 2017). O perfil dietético rico em alimentos industrializados é promotor de alterações na microbiota intestinal e, de fato, os excessos alimentares, especialmente dietas ricas em gorduras e açúcares, assim como, possíveis deficiências nutricionais indutoras de carências, podem promover desequilíbrio na funcionalidade e metabolismo do organismo (WEISS; HENNET, 2017).

O tratamento da disbiose intestinal pode ser realizado com a utilização de medicamentos e através de mudanças nos hábitos alimentares. Recomenda-se, portanto, o consumo de alimentos orgânicos, livres de agrotóxicos e de aditivos (nitratos, nitritos, glutamato e sulfitos), isenta de alimentos industrializados e de caráter irritativo. Dentro desse contexto, a melhor estratégia nutricional é a utilização dos simbióticos, que são formados por prebióticos e probióticos. Os prebióticos são considerados componentes alimentares não digeríveis, os quais estimulam seletivamente a proliferação ou atividade de bactérias benéficas no ambiente intestinal, promovendo benefícios marcantes na saúde do hospedeiro (SOUZA; FERNANDES, 2015).

Probióticos são microrganismos vivos, que colonizam o intestino, e que possuem efeitos benéficos na saúde humana, quando administrados em doses adequadas (SOUZA; FERNANDES, 2015). Apresentam importante influência no restabelecimento e manutenção da microbiota intestinal através de efeitos físicos, antimicrobianos, e imunitários, vantajosos para o hospedeiro, cujos mecanismos de ação são ainda imprecisos (microbiota, probióticos, saúde) (VIEIRA, 2016).

3.3 Câncer, disbiose e o consumo de aditivos

A mudança no hábito alimentar da população brasileira, ocorrida nas últimas décadas, tem atraído a atenção dos órgãos reguladores e da comunidade científica como um todo, pois a substituição de alimentos *in natura* por alimentos processados vem contribuindo de forma contundente para o empobrecimento da dieta e o aumento de DCNT, inclusive a associação de alguns tipos de câncer com a alimentação rica em alimentos ultra processados e com aditivos químicos em sua composição (POLÔNIO; PERES, 2009; HONORATO et al., 2013).

O câncer se forma lentamente podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa forme um tumor visível e por conta disso conforme a idade vai aumentando o risco de desenvolver câncer também aumenta. Praticamente 63% de pacientes que desenvolveram câncer tem mais de 65 anos e outros cerca de 36% tem mais de 75 anos (CANDIDO et al., 2016). A carcinogênese é caracterizada como um processo dinâmico, onde acontece múltiplas etapas envolvendo as alterações celulares, moleculares e morfológicas, onde as mesmas são sustentadas por modificações na expressão de genes que coordenam atividades essenciais da célula, como proliferação, diferenciação e apoptose. O processo de carcinogênese é dividido em três etapas: iniciação, promoção e progressão (ZILIOTTO, 2008).

Ultimamente vem se discutindo muito sobre a probabilidade de nitratos e nitritos desenvolverem câncer em seres humanos. Mas o desenvolvimento do câncer pode acontecer em qualquer lugar do corpo, fazendo com que alguns órgãos sejam mais afetados do que outros. Porém, no Brasil os tipos de câncer mais comuns são: da cavidade oral, de esôfago, de estômago, de mama, de pele do tipo melanoma, de próstata, de pulmão, colo do útero e leucemias. No entanto os cânceres de esôfago, estômago, colorretal e o câncer de mama são os que mais se originam através das nitrosaminas presentes nas carnes vermelhas processadas (INCA, 2019).

Os radicais livres têm sua produção durante a cadeia respiratória mitocondrial que com o tempo se acumulam e tem sua produção aumentada devido a diminuição da função das mitocôndrias. Ele também é uma molécula extremamente reativa, podendo provocar lesões oxidativas nos lipídios, proteínas e DNA, causando assim disfunção celular lenta e progressiva nos tecidos e nos códigos genéticos (SOUZA et al., 2017). Em estudo feito pela Universidade de Sorbonne em Paris, na França, observou-se que houve aumento de 10% do consumo de alimentos processados e, em consequência, elevou em 12% o número de casos de câncer de diversos tipos. Os pesquisadores concluíram que ao aumentar o consumo de alimentos embutidos eleva-se os riscos de câncer nos indivíduos que ingeriram tais alimentos industrializados (FUNIBER, 2018), podendo estar relacionado ao baixo consumo de antioxidantes (PEREIRA-FREIRE et al., 2018) e elevado consumo de aditivos

alimentares.

Dentre as consequências da disbiose, destacam-se a produção de toxinas pelas bactérias patogênicas e a diminuição de absorção dos nutrientes pela destruição da microbiota intestinal (FERREIRA, 2014). Estudos sugerem uma relação entre a disbiose intestinal com câncer, obesidade e síndrome do cólon irritável (FERREIRA, 2014; CONRADO et al., 2018). Particularmente no câncer, bactérias patogênicas produzem metabólitos carcinogênicos, que possuem ação genotóxica e mutagênica, como agentes alquilantes e compostos nitrosos, que contribuem para o desenvolvimento da doença. Acredita-se ainda que a ocorrência de câncer está associada ao grande período de exposição à disbiose (CONRADO et al., 2018).

3.4 Aditivos alimentares e agravos relacionados às respostas imunológicas

A crescente demanda por alimentos, somados a fatores logísticos de produção passou a exigir novos processos que garantissem não somente a qualidade dos gêneros produzidos, como também métodos que os conservassem por longos períodos de tempo, necessários para o transporte do local de origem até o consumidor final. O advento da Revolução Verde, na década de 60, possibilitou o desenvolvimento de substâncias químicas que agregavam características aos alimentos produzidos, tais como os conservantes à base de nitrito e sulfitos. À época dessa transformação, a ausência de regulação ou controle na utilização desses compostos químicos resultou em graves consequências à saúde dos indivíduos expostos a esses alimentos (CONTE, 2016). Essa realidade persistiu ao tempo, fazendo-se presente na atualidade, uma vez que a literatura científica já correlaciona a destruição da microbiota intestinal frente ao uso excessivo de aditivos alimentares (HRNCIROVA et al., 2019).

De início, é fundamental compreender que diversos aditivos químicos impactam negativamente a microbiota intestinal. Tal fato se deve às modificações químicas, a nível molecular, realizada pelos compostos adicionados nas colônias bacterianas que se fazem presentes no intestino, as quais podem resultar em alterações na sua estrutura ou mesmo na sua completa destruição. Esse prisma compromete toda a estabilidade do organismo, uma vez que esses seres vivem em simbiose com o corpo humano, desempenhando assim, atividades fundamentais, como a imunológica (HRNCIROVA et al., 2019).

A utilização de aditivos químicos à base de compostos nitrogenados, ao passo que representou um marco na conservação dos alimentos, passou a representar um risco à microbiota intestinal, uma vez que o nitrito de sódio e suas combinações com outros compostos são potentes antimicrobianos. Isso ocorre porque esse componente químico destrói, em específico, colônias de *Bacteroides coprocola*, as

quais perfazem também a microbiota intestinal. O seu mecanismo de destruição está relacionado com alterações na permeabilidade da membrana plasmática (fato que interfere no transporte de substâncias), na inativação de enzimas específicas e na interferência de mecanismos genéticos. Na medida em que se compreende a microbiota intestinal como “anfitrião” do sistema imune, percebe-se a susceptibilidade deste à exposição de aditivos alimentares à base de compostos nitrogenados. Esse prisma favorece o acometimento de agravos relacionados a respostas imunológicas, como as alergias, que podem ser desencadeadas ou não pela imunoglobulina E, embora não esteja claro qual desses é mais atuante (SOLÉ, 2018; ANDREOZZI et al., 2019).

Percebe-se, ainda, que além dos compostos nitrogenados, outros tipos de conservantes e corantes podem desencadear reações imunológicas, tais como os sulfitos e corantes como o urucum. Os mecanismos de atuação na microbiota intestinal são semelhantes aos supracitados. Embora frequentemente se relacione a atuação dos aditivos alimentares com as alergias, os relatos que as relacionam e as confirmam são raros e descritos de maneira isolada. Aos acometidos por esse agravo quando relacionado aos aditivos alimentares, a manifestação de urticárias, angioedemas, asma ou anafilaxia são raras, embora seja mais prevalente em crianças (SOLÉ, 2018).

4 | IMPACTO SOCIOECONÔMICO DO USO DE ADITIVOS ALIMENTARES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os aditivos alimentares são substâncias adicionadas propositalmente aos alimentos em qualquer etapa de produção a fim de provocar mudanças químicas, físicas e biológicas. Exemplos de benefícios alcançados são a melhora da textura, manutenção da salubridade, controle do equilíbrio ácido-base com o uso de reguladores de acidez; e coloração ou intensificação do sabor, como proporcionado pelos corantes e adoçantes. O uso de aditivos deve ser seguro para os consumidores que o incluem em sua dieta, não despertando preocupações para a saúde pública (COIMBRA et al., 2017).

Com baixo poder nutritivo, os alimentos ultraprocessados apresentam como vantagem os preços mais baixos quando comparado aos alimentos saudáveis, revelando a forte influência socioeconômica na adoção de dietas benéficas à saúde, deixando que àqueles sejam amplamente consumidos pela população menos amparada financeiramente. O uso de aditivos é cada vez mais difundido na alimentação humana, em contrapartida são produzidos desdobramentos complexos sobre a cultura, economia e saúde de toda a sociedade (RIBEIRO et al., 2017).

Aditivos como os adoçantes são usados para potencializar um extinto natural inerente ao homem, a preferência pelo sabor adocicado. Atualmente, a epidemia de distúrbios metabólicos corrente em países industrializados tem sido diretamente relacionada ao consumo de açúcares, sendo responsáveis pelo aumento dos casos de obesidade, doenças cardiovasculares, síndromes metabólicas, câncer de mama e cólon, doença renal e resistência à insulina. Um aditivo importante diz respeito ao xilitol, possuindo cerca de 95% da doçura da sacarose. Em todo o mundo, seu valor comercial é estimado em 670 milhões de dólares, com crescimento de 6% ao ano, espera-se que esse índice cresça até 2020 (CAROCHO et al., 2017).

A grande atratividade dos alimentos proporcionada pelos aditivos químicos, em relação a cor, sabor e textura, torna as crianças e adolescentes os maiores consumidores. Comumente empregado na produção de salgadinhos, hambúrgueres e refrigerantes, estão respectivamente os aditivos: glutamato monossódico, nitrato, nitrito e benzoato de sódio. Entre os efeitos gerados pela ingestão dessas substâncias, estão a interferência na função autonômica cardíaca, formação de compostos carcinogênicos, mutagênicos e teratogênicos, e ainda metahemoglobinemia (CONTE, 2016).

Acessulfame K corresponde a um dos edulcorantes sintéticos mais utilizados por seu poder adoçante ser 200 vezes superior ao da sacarose. Seu alto consumo gera especial preocupação pelo fato de não ser metabolizado pelo organismo humano, com sua excreta ocorrendo de forma inalterada, atinge concentrações alarmantes em águas superficiais. Ademais, resíduos gerados por sua inativação são ainda mais tóxicos que o próprio acessulfame K (RIBEIRO et al., 2017). Desse modo, nota-se que as indústrias alimentares estão diante de um grande desafio relacionado a controlar o potencial contaminante de águas e possivelmente amenizar os danos provocados pelo uso excessivo de tal substância.

Os corantes Amaranto, Tartazina e Eritrosina B são potencialmente nocivos à saúde humana, pois causam danos citotóxicos e genotóxicos (Anastácio et al., 2016). Eles agem degradando o DNA, provocam danos ao comportamento celular e afetam o metabolismo de cobaias usadas em experimentos, principalmente relacionado as funções enzimáticas, hepáticas e concentração de proteínas plasmáticas. Quando consumidas por crianças, tais substâncias aumentam a probabilidade de desenvolver hiperatividade, além de reações alérgicas (CONTE, 2016).

Alterações no padrão alimentar com aumento de produtos industrializados e diminuição da ingestão de frutas e hortaliças também reflete na saúde dos idosos. Hábitos alimentares que alteram a composição da microbiota intestinal aceleram o processo de envelhecimento, podendo comprometer a homeostase imune do hospedeiro e representar um fator negativo para a longevidade desta população (MELLO et al., 2016). Os chamados edulcorantes intensivos, adoçantes capazes de

atingir doçura intensa com pequenas doses, estão associados ao aumento de peso e risco de diabetes tipo 2 através da interação com receptores que desencadeiam secreção de insulina e, assim como outros aditivos, interferem na microbiota intestinal induzindo intolerância à glicose (CAROCHO et al., 2017).

Assim, é possível inferir que as perspectivas futuras sobre o uso de aditivos alimentares artificiais são complexas e seu uso deve ser regulamentado. Tal fato se deve à logística de produção alimentar em grande escala necessitar de meios baratos para produzir alimentos em massa com qualidade, e nesse contexto, as propriedades de conservação fornecidas pelos aditivos são fundamentais para garantir a oferta de alimentos em quantidade suficiente para a população. Diante dos efeitos adversos e danos citotóxicos e genotóxicos já comprovados, a biotecnologia e a indústria de alimentos têm grandes desafios a percorrer.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos aditivos serem substâncias reguladas para uso no Brasil, é explícito os sérios danos causados à saúde em virtude da utilização crescente e abusiva nos diversos gêneros alimentícios. Foi observado em estudos, agravos causados à microbiota intestinal, que irão ocasionar o surgimento de alergias, doenças autoimunes e disfunções da flora bacteriana do intestino, podendo gerar a disbiose e outras sintomatologias, bem como doenças crônicas como o câncer. Portanto, as consequências desse cenário poderão culminar no adoecimento da população e na sobrecarga do sistema de saúde. Assim, é de suma importância a pesquisa e as fiscalizações, no que diz respeito ao desenvolvimento e aplicabilidade dos aditivos nos alimentos e quais os danos citotóxicos ao organismo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. B.; MARINHO, C. B.; SOUZA, C. S.; CHEIB, V. B. P. **Disbiose intestinal**. Revista Brasileira de Nutrição Clínica, v.24, n.1, p.58-65, 2009.

ALMEIDA, P. G. **Alimentos industrializados versus saúde do consumidor**. Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, v.6, n.3, p.73-77, 2013.

ALONSO, V. R.; GUARNER, F. **Linking the gut microbiota to human health**. British Journal of Nutrition, v.109, n.1, p.821-826, 2013.

ANASTÁCIO, L. B. **Corantes Alimentícios Amarantho, Eritrosina B e Tartrazina, e seus possíveis Efeitos Maléficos à Saúde Humana**. Journal of Applied Pharmaceutical Sciences, v.2, n.3, p.16-30, 2016.

ANDREOZZI, L.; GIANNETTI, A.; CIPRIANI, F.; CAFFARELLI, C.; MASTRORILLI, C.; RICCI, G. **Hypersensitivity reactions to food and drug additives: problem or myth?** Acta Biomedica, v.90, n.3, p.80-90, 2019.

- BACKHED, F.; DING, H.; WANG, T.; HOOPER, L. V.; KOH, G. Y.; NAGY, A.; SEMENKOVICH, C. F.; GORDON, J. L. **The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v.101, n.44, p.15718-15723, 2004.
- BINNS, N. **Probiotics, prebiotics and the gut microbiota.** Europa: ILSI Europe Monograph Series. 2013. 44p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N. 272, de 14 de março de 2019.** Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/67378977/do1-2019-03-18-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-272-de-14-de-marco-de-2019-67378770>. Acesso em: 10 set. 2019.
- CANDIDO, C.; LUZ, G.; MACHADO, J.; CARGNIN, A. B. **A carcinogênese e o câncer de mama.** Revista Maiêutica, v.4, n.1, p.45-52, 2016.
- CANI, P. D.; NEYRINCK, A. M.; FAVA, F.; KNAUF, C.; BURCELIN, R. G.; TUOHY, K. M.; GIBSON, G. R.; DELZENNE, N. M. **Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia.** Diabetologia, v.50, n.11, p.2374-2383, 2007.
- CAROCHO, M.; MORALES, P.; FERREIRA, I. 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.
- CARTAXO, J. L. S. **Riscos associados aos níveis de nitritos em alimentos: uma revisão.** João Pessoa, 2015, p. 30. Monografia (Bacharelado em Farmácia). Centro De Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba (PB).
- CASTRO, J. **Geografia da fome: o dilema brasileiro: pão ou aço.** Rio de Janeiro: Antares, 1984. 348p.
- CHEN, Y.; LI, Z.; HU, S.; ZHANG, J.; WU, J.; SHAO, N.; BO, X.; NI, M.; YING, X. **Gut metagenomes of type 2 diabetic patients have characteristic single nucleotide polymorphism distribution in *Bacteroides coprocola*.** BioMed Central, v.5, n.15, p.1-7, 2017.
- COIMBRA, M. A.; OLIVEIRA, B. B. P. P.; POÇAS, F.; TEIXEIRA, A.; DELGADILLO, L. **Aditivos e contaminantes da cadeia alimentar: enquadramento legal, progressos relevantes e riscos emergentes. Riscos e alimentos: riscos emergentes.** Repositório Aberto da Universidade do Porto, n.14, p.36-43, 2017.
- CONRADO, B. Á.; SOUZA, S. A.; MALLET, A. C. T.; SOUZA, E. B.; NEVES, A. S.; SARON, M. L. G. **Disbiose Intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos.** Cadernos UniFOA, v.13, n.36, p.71-78, 2018.
- CONTE, F. A. **Efeitos do Consumo de aditivos químicos alimentares na saúde humana.** Revista Espaço Acadêmico, v.16, n.181, p.69-81, 2016.
- DIBASE, J. K.; ZHANG, H.; CROWELL, M. D.; KRAJMALNIK-BROWN, R.; DECKER, G. A.; RITTMANN, B. E. **Gut Microbiota and its possible relationship with Obesity.** Mayo Clinic Proceedings, v.83, n.4, p.460-469, 2008.
- FERNSTRAND, A. M.; BURY, D.; GARSSEN, J.; VERSTER, J. C. **Dietary intake of fibers: differential effects in men and women on perceived general health and immune functioning.** Food & Nutrition Research, v.61, n.1, p.1-7, 2017.
- FERREIRA, G. S. **Disbiose intestinal: aplicabilidade dos prebióticos e dos probióticos**

na recuperação e manutenção da microbiota intestinal. Palmas, 2014, p. 33. Monografia (Bacharelado em Ciências Farmacêuticas). Centro Universitário Luterano de Palmas (TO).

FLESCH, A. G. T.; POZIOMYCK, A. K.; DAMIN, D. C. **The therapeutic use of symbiotics.** Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v.27, n.3, p.206-209, 2014.

FRANÇA, F. C. O.; MENDES, A. C. R.; ANDRADE, I. S.; RIBEIRO, G. S.; PINHEIRO, I. B. **Mudanças dos hábitos alimentares provocados pela industrialização e o impacto sobre a saúde do brasileiro.** In: Alimentação e Cultura na Bahia. Bahia, 2012.

FRANCINO, M. P. **Early development of the gut microbiota and immune health.** Pathogens, v.3, n.3, p.769-790, 2014.

FREYRE, GILLBERTO. **Ordem e progresso.** 6 ed. São Paulo: Global, 2004

FROTA, K. M. G.; SOARES, N. R. M.; MUNIZ, V. R. C.; FONTENELLE, L. C.; CARVALHO, C. M. R. G. **Effect of prebiotics and probiotics on the gut microbiota and metabolic changes in obese individuals.** Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição, v.40, n.2, p.173-187, 2015.

FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA IBEROAMERICANA (FUNIBER). **Consumo de alimentos industrializados aumenta casos de câncer, segundo estudo.** 2018. Disponível em: <<https://blogs.funiber.org/pt/saude-e-nutricao/2018/03/26/funiber-alimentos-industrializados-cancer>>. Acesso em: 22 ago. 2018.

GOEDERT, J. J.; HUA, X.; BIELECKA, A.; OKAYASU, I.; MILNE, G. L.; JONES, G. S.; FUJIWARA, M.; SINHA, R.; WAN, Y.; XU, X.; RAVEL, J.; SHI, J.; PALM, N. W.; FEIGELSON, H. S. **Postmenopausal breast cancer and oestrogen associations with the IgA-coated and IgA-noncoated faecal microbiota.** British Journal of Cancer, v.118, n.4, p.471-479, 2018.

HONORATO, T. C.; BATISTA, E.; PIRES, T.; NASCIMENTO, K. O. **Aditivos alimentares: aplicações e toxicologia.** Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável, v.8, n.5, p.01-11, 2013.

HRNCIROVA, L.; HUDCOVIC, T.; SUKOVA, E.; MACHOVA, V.; TRCKOVA, E.; KREJSEK, J.; HRNCIR, T. **Human gut microbes are susceptible to antimicrobial food additives *in vitro*.** Folia Microbiologica, v.64, n.4, p.497-508, 2019.

IAMARINO, L. Z.; OLIVEIRA, M. C.; ANTUNES, M. M.; OLIVEIRA, M.; RODRIGUES, R. O.; ZANIN, C. I. C. B.; SCHIMILE, M.; LIMA, A. A. **Nitritos e nitratos em produtos cárneos enlatados e/ou embutidos.** Gestão em Foco, n.7, p. 246-251, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **ABC do Câncer:** Abordagens básicas para o controle de câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/cursos/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>>. Acesso em 25 Out. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009:** Despesas, rendimentos e condições de vida. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

JAIN, N.; WALKER, W. A. **Diet and host-microbial crosstalk in postnatal intestinal immune homeostasis.** Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v.12, n.1, p.1-25, 2015.

KERCHER, K. K. O.; GARCIA, M. C. R. **Correlação da disbiose intestinal e obesidade: uma revisão bibliográfica.** In: XXIV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 2016, Rio Grande do Sul. p.1-4.

MELLO, A. M. **Microbiota Gastrointestinal e sua contribuição para o Envelhecimento Saudável.**

Digestive Diseases, n.34, p.194-201, 2016.

OLIVEIRA, A. M.; HAMMES, T. O. **Microbiota and intestinal barrier: implications for obesity.** Clinical and Biomedical Research, v.36, n.4, p.222-229, 2016.

PASSOS, M. C. F.; MORAES-FILHO, J. P. **Intestinal microbiota in digestive diseases.** Archives of Gastroenterology, v.54, n.3, p.255-262, 2017.

PETROV, V. A.; SALTYSKOVA, I. V.; ZHUKOVA, I. A.; ALIFIROVA, V. M.; ZHUKOVA, N. G.; DOROFEEVA, Y. B.; TYAKHT, A. V.; KOVARSKY, B. A.; ALEKSEEV, D. G.; KOSTRYUKOVA, E. S.; MIRONOVA, Y. S.; IZHBOLDINA, O. P.; NIKITINA, M. A.; PEREVOZCHIKOVA, T. V.; FAIT, E. A.; BABENKO, V. V.; VAKHITOVA, M. T.; GOVORUN, V. M.; SAZONOV, A. E. **Analysis of Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease.** Bulletin of Experimental Biology and Medicine, v.162, n.6, p.734-737, 2017.

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.

PRADO-JÚNIOR, C. **Formação do Brasil contemporâneo:** Colônia. 23 ed. São Paulo: Brasiliense, 1994. 390p.

RENWICK, A.; DREWNOWSKI, A.; VECCHIA, C. A. **Low calorie sweeteners: roles and benefits, the use and role of low calorie sweeteners.** In: INTERNATIONAL SWEETENERS ASSOCIATION, 2013.

RIBEIRO, H.; JAIME, P. C.; VENTURA, D. **Alimentação e sustentabilidade.** Estudos Avançados, v.31, n.89, p.185-198, 2017.

ROWLAND, I.; GIBSON, G.; HEINKEN, A.; SCOTT, K.; SWANN, J.; THIELE, I.; TUOHY, K. **Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components.** European Journal of Nutrition, v.57, n.1, p.1-24, 2017.

SANTOS, A. M. **O excesso de peso da família com obesidade infantil.** Revista Virtual Textos & Contextos, v.2, n.2, p.1-10, 2003.

SAWICKI, C. M.; LIVINGSTON, K. A.; OBIN, M.; ROBERTS, S. B.; CHUNG, M.; MCKEOWN, N. **Dietary fiber and the human gut microbiota: Application of evidence mapping methodology.** Nutrients, v.9, n.2, p.125, 2017.

SCHEIBLER, J. R.; MARCHI, M. I.; SOUZA, C. F. V. **Análise dos teores de nitritos e nitratos de embutidos produzidos em municípios do Vale do Taquari-RS.** Revista Destaques Acadêmicos, v.5, n.4, p.201-207, 2013.

SILVA, S. T.; SANTOS, C. A.; BRESSAN, J. **Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics.** Nutrición Hospitalaria, v.28, n.4, p.1039-1048, 2013.

SOLÉ, D. **Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar - 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico.** Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v.2, n.1, p.7-38, 2018.

SUEZ, J.; KOREM, T.; ZEEVI, D.; ZILBERMAN-SCHAPIRA, G.; THAISS, C. A.; MAZA, O.; ISRAELI, D.; ZMORA, N.; GILAD, S.; WEINBERGER, A.; KUPERMAN, Y.; HARMELIN, A.; KOLODKIN-GAL, I.; SHAPIRO, H.; HALPERN, Z.; SEGAL, E.; ELINA, E. **Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota.** Nature, v.9, n.514, p.181-186, 2014.

SOUZA, J. P.; MARTINELLI, B. L. **The influence of alimentation about the intestinal microbiota and the immunity.** Cadernos de Naturologia e Terapias Complementares, v.5, n.8, p.47-51, 2016.

SOUZA, M. V. O.; FERNANDES, L. A. B. **Nutrição funcional aplicada na disbiose intestinal.** In: ANAIS-UNIC-CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA-UNIFEV, 1., 2015. p. 397-398.

SOUZA, P. H.; ALBANO, M. E. A.; CORTEZ, L. E. R.; CORTEZ, D. A. G. **Relação entre a formação de radicais livres no organismo humano e a doença de Alzheimer: revisão sistemática.** Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v.16, n.2, p.197-203, 2017.

TOMASELLO, G.; MAZZOLA, M.; LEONE, A.; SINAGRA, E.; ZUMMO, G.; FARINA, F.; DAMIANI, P.; CAPPELLO, F.; GERGES, G. A.; JURJUS, A.; BOU, A. T.; MESSINA, M.; CARINI, F. **Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases.** Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, v.160, n.4, p.461-466, 2016.

VIEIRA, C. R. **Efeito da abordagem nutricional e o uso de probióticos no tratamento da disbiose.** São Paulo, 2016, p. 28. Monografia (Especialização em Nutrição Clínica Funcional). Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo (SP).

WEISS, G. A.; HENNET, T. **Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis.** Cellular and Molecular Life Sciences, v.74, n.16, p.2959-2977, 2017.

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.

ZHANG, Y. J.; LI, S.; GAN, R. Y.; ZHOU, T.; XU, D. P.; LI, H. B. **Impacts of gut bacteria on human health and diseases.** International Journal of Molecular Sciences, v.16, n.4, p.7493-7519, 2015.

ZILIOTTO, L. **Modulação da carcinogênese do cólon pelo cogumelo *Agariusblazei norato*.** Botucatu, 2008, 96f. Tese (Doutorado em Patologia). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (SP).

AÇÕES TOXICOLÓGICAS DOS ADITIVOS ALIMENTARES NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Data de aceite: 14/02/2020

Railson Pereira Souza

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

Rayran Walter Ramos de Sousa

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

Paulo Michel Pinheiro Ferreira

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

Aldeídia Pereira de Oliveira

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

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

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

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

TOXICOLOGICAL ACTIONS OF FOOD ADDITIVES ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

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

KEYWORDS: Cardiotoxicity. Free radicals. Endothelial dysfunction.

1 | INTRODUÇÃO

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

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

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

2 | METODOLOGIA

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

3 | RESULTADOS

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

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

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

3.1 Efeitos dos conservantes

Dentre os conservantes que podem causar efeitos no sistema cardiovascular, faz-se menção ao uso do fosfato inorgânico (PO_4^{3-}) e do metabissulfito de sódio (MBS) como aditivos alimentares. No que concerne ao fosfato inorgânico, autores apontam que esse conservante é utilizado amplamente como aditivo em carnes processadas (carne para hambúrgueres, salsichas, linguiças, salames), bebidas à base de cola, molhos industrializados, chocolates e biscoitos. Estudos recentes evidenciam que a presença de aditivos fosfatados nos alimentos gera uma grande repercussão na saúde da população, uma vez que a elevação na concentração sérica de fosfato é considerada um preditor independente de problemas cardiovasculares e mortalidade nos indivíduos (RITZ et al., 2012; ITKONEN et al., 2013).

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

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

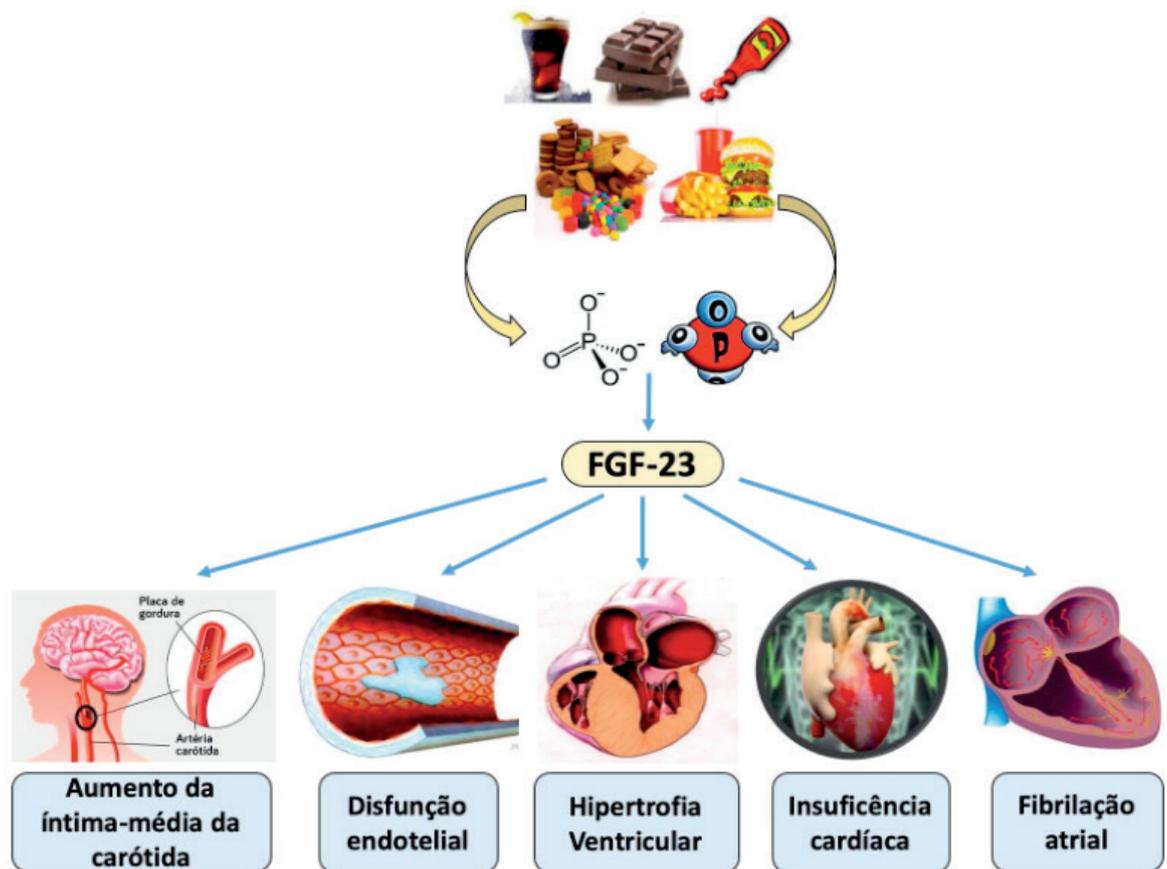


Figura 1-Efeitos cardiovasculares dos fosfatos como aditivos alimentares.FGF-23: fator de crescimento fibroblástico23.

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

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

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

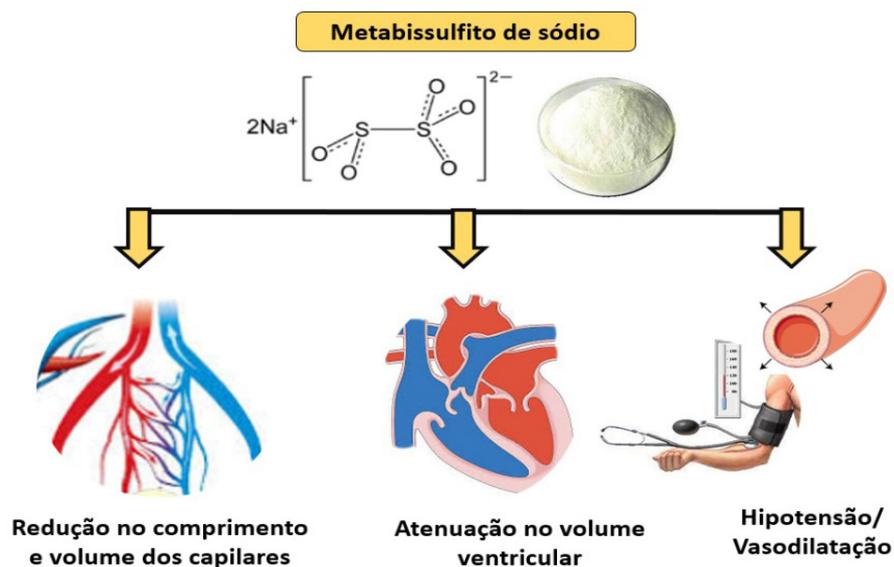


Figura 2 - Ações do metabissulfito de sódio (MBS) no sistema cardiovascular.

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

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

3.2 Ações dos flavorizantes

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

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

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

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

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

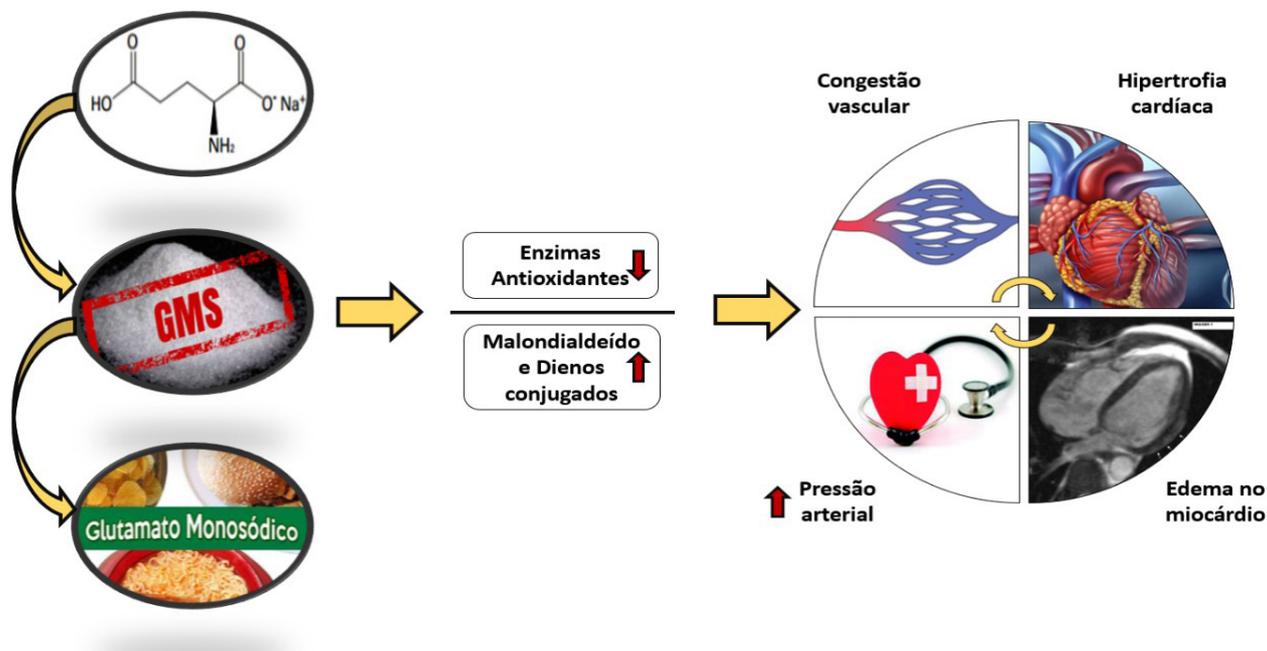


Figura 3 - Cardiotoxicidade envolvendo a ingestão de GMS e a indução do estresse oxidativo.

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

3.3 Ações dos corantes e edulcorantes

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

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

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

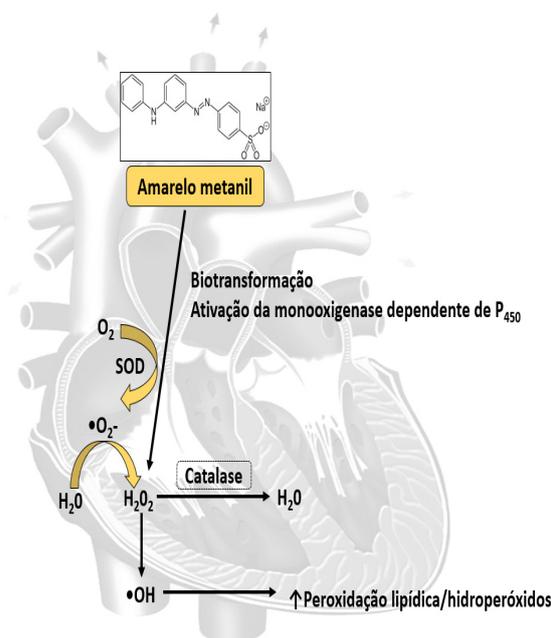


Figura 4 - Cardiotoxicidade do amarelo metanil pela geração de radicais livres.

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

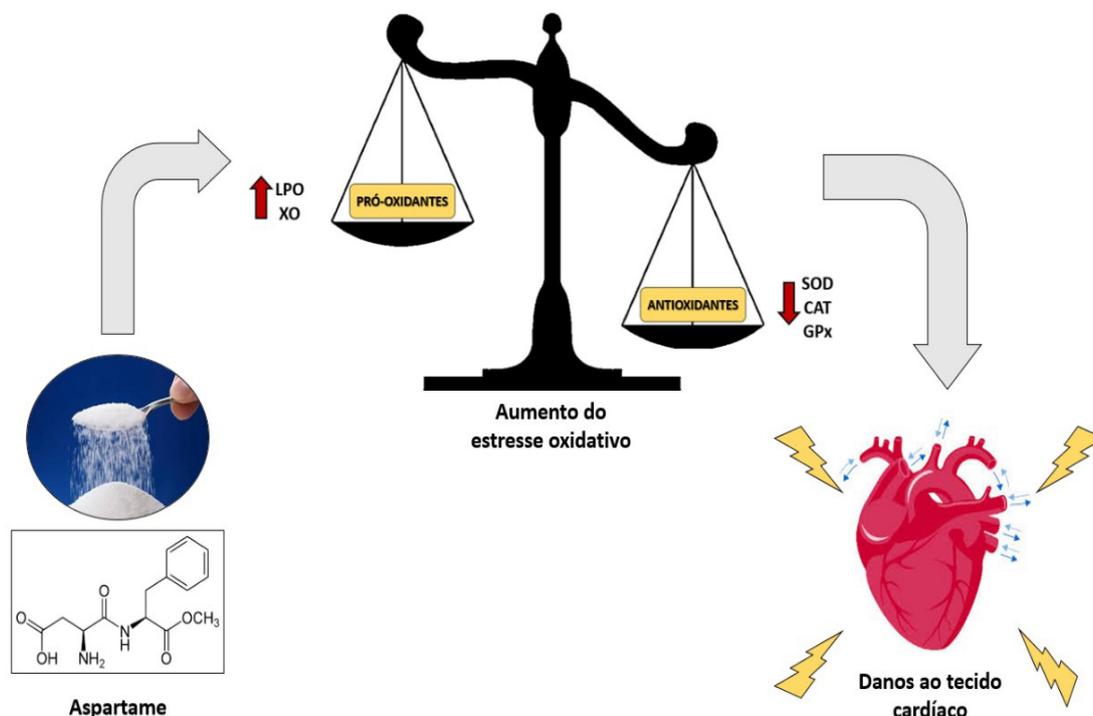


Figura 5 - Cardiotoxicidade do aspartame por indução do estresse oxidativo.

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

3.4 Ações dos plastificantes

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

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

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

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

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

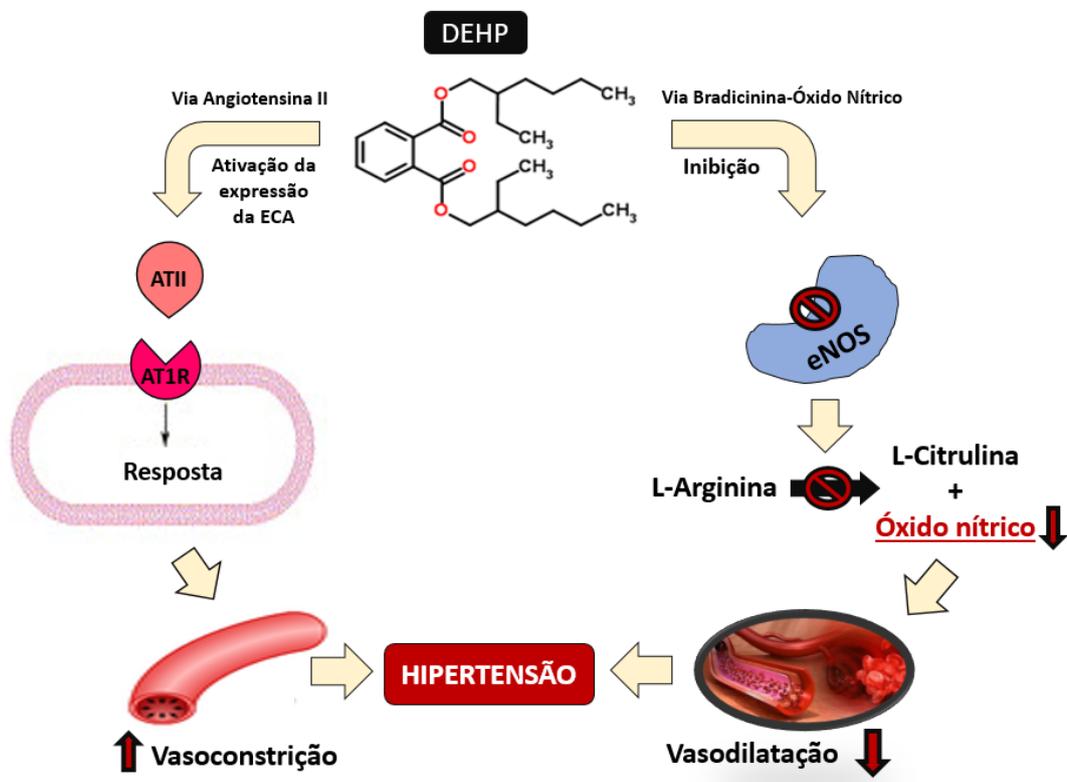


Figura 6 - Mecanismos de ação do DEHP no sistema cardiovascular.

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

4 | CONCLUSÃO

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

REFERÊNCIAS

- AJIBADE A. J.; FAKUNLE, P. B.; MENE, A. A.; KEHINDE, B. D.; AJANI, R. A. **Some cardioprotective effects of aqueous extract of *Ginger* against monosodium glutamate induced toxicity in the heart of adult Wistar rats**. International Journal of Recent Scientific Research, v.4, n.6, p.972-978, 2013.
- AL-EISA, R. A.; HAMZA, R. Z.; MEHANA, A. E.; EL-SHENAWY, N. S. **The Influence of L-carnitine on Aspartame Toxicity in Kidney of Male Rats**. International Journal of Pharmacology, v.14, n.8, p.1118-1127, 2018.
- AL-MALKI, A. L.; SAYED, A. A. R. **Bees' honey attenuation of metanilyellow-induced hepatotoxicity in rats**. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Journal, v 2013, n.1, 2013.
- ALVES, S. T. **A contaminação de alimentos gordurosos através da migração de plastificantes do tipo DEHA e DEHP do filme PVC**. 2005. 43f. Monografia (Especialização em Qualidade em Alimentos). Centro de Excelência em Turismo. Universidade de Brasília. Brasília, 2009.
- BRASIL. Agência nacional de vigilância Sanitária - ANVISA. **Resolução nº 17/2008 – Aprova o Regulamento Técnico – sobre Lista Positiva de Aditivos para Materiais Plásticos destinados a Elaboração de Embalagens e Equipamentos em Contato com Alimentos**. Brasil. Diário Oficial da União. 36p.
- BURNETT, S. M.; GUNAWARDENE, S. C.; BRINGHURST, F. R.; JÜPPNER, H.; LEE, H.; FINKELSTEIN, J. S. **Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women**. Journal of Bone and Mineral Research, v.21, n.8, p.1187-1196, 2006.
- CHUE, C. D.; EDWARDS, N. C.; MOODY, W. E.; STEEDS, R. P.; TOWNEND, J. N.; FERRO, C. J. **Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study**. Heart, v.98, n.3, p.219-224, 2012.
- DÄNICKE, S.; BEINEKE, A.; GOYARTS, T.; VALENTA, H.; BEYER, M.; HUMPF, H. U. **Effects of a Fusarium toxin-contaminated triticale, either untreated or treated with sodium metabisulphite (Na₂S₂O₅, SBS), on weaned piglets with a special focus on liver function as determined by the ¹³C-methacetin breath test**. Archives of Animal Nutrition, v.62, n.4, p.263-286, 2008
- DENG, T.; XIE, X.; DUAN, J.; CHEN, M. **Di-(2-ethylhexyl) phthalate induced an increase in blood pressure via activation of ACE and inhibition of the bradykinin-NO pathway**. Environmental Pollution, v.247, n.1, p.927-934, 2019.
- DISTHABANCHONG, S. **Phosphate and cardiovascular disease beyond chronic kidney disease and vascular calcification**. International Journal of Nephrology, v. 2018, n.1, p.1-7, 2018.
- DOME, R. N.; HAZRA, S.; GHOSH, D.; GHOSH, S. **Beneficial effects of ethanolic leaf extract of *Coriandrum sativum* on metanil yellow induced alteration in activity of catalase and level of lipid peroxidation in hercine cardiac tissue in vitro**. International Journal Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, v.9, n.5, p.203209, 2017.
- FAVERO, D. M.; RIBEIRO, C. S. G.; AQUINO, A. D. **Sulfitos: importância na indústria alimentícia e seus possíveis malefícios à população**. Segurança Alimentar e Nutricional, v.18, n.1, p.11-20, 2011.
- FERRARI, S. L.; BONJOUR, J. P.; RIZZOLI, R. **Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v.90, n.3, p.1519-1524, 2005.
- FERREIRA, F. S. **Aditivos alimentares e suas reações adversas no consumo infantil**. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v.13, n.1, p.397-407, 2015.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SOBRE OS ORGANIZADORES

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

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

 **Atena**
Editora

2 0 2 0