

# POTENCIAIS EFEITOS NEGATIVOS DOS ADITIVOS ALIMENTARES NA SAÚDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## POTENTIAL NEGATIVE EFFECTS OF FOOD ADDITIVES ON HEALTH: A SYSTEMATIC REVIEW

A.R.  
ARTIGO DE REVISÃO

Ceana Tiny<sup>1</sup>  ; Tatiana Moreira<sup>1</sup>  ; Linete Seng<sup>1</sup>  ; Ana Lima<sup>1,2</sup>  ; Carla Castro<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup> Instituto Politécnico da Guarda,  
Rua da Cadeira,  
6300-035 Guarda, Portugal

<sup>2</sup> BRIDGES - Investigação Biotecnológica para a Inovação e Design de Produtos de Saúde, Instituto Politécnico da Guarda, Avenida Dr. Francisco Sá Carneiro, n.º 50, 6300-559 Guarda, Portugal

\*Endereço para correspondência:

Ceana Tiny  
Instituto Politécnico da Guarda,  
Rua da Cadeira,  
6300-035 Guarda, Portugal  
ctiny2020@gmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 29 de julho de 2025  
Aceite a 30 de dezembro de 2025

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A utilização de aditivos alimentares tem vindo a aumentar devido à crescente procura por alimentos processados, com maior durabilidade e facilidade de armazenamento. No entanto, evidências recentes sugerem que, mesmo quando utilizados dentro dos limites regulamentares, alguns aditivos podem estar associados a efeitos adversos para a saúde.

**OBJETIVOS:** Analisar a relação entre o consumo de aditivos alimentares e os seus efeitos na saúde humana.

**METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, nas bases de dados científicas *PubMed* e *ScienceDirect*, entre 2 de novembro de 2024 e 1 de julho de 2025, com a equação de pesquisa ("food additives" OR "dietary additives") AND ("health effects" OR "toxicity"), obtendo-se 394 artigos. Foram incluídos 17 estudos selecionados com base na metodologia PRISMA.

**RESULTADOS:** Há evidência de que conservantes como os parabens, nitrito de sódio e benzoato de sódio, bem como corantes como a tartrazina, podem provocar toxicidade embrionária, alterações hormonais, *stress* oxidativo, disfunções metabólicas e efeitos genotóxicos. Destacando-se os parabens como os aditivos mais estudados, assim como estão descritos efeitos nefastos ao nível reprodutivo, endócrino e metabólico quer em modelos animais, como em Humanos.

**CONCLUSÕES:** Os dados obtidos reforçam a necessidade de reavaliar os limites máximos permitidos, especialmente em exposições cumulativas e em populações vulneráveis, assim como sugerem a urgência de aprofundar a investigação sobre alternativas mais seguras.

### PALAVRAS-CHAVE

Aditivos alimentares, Saúde humana, Toxicidade

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The use of food additives has been increasing due to the growing demand for processed foods with greater shelf life and ease of storage. However, recent evidence suggests that even when used within regulatory limits, some additives may be associated with adverse health effects.

**OBJECTIVES:** To analyze the relationship between the consumption of food additives and their effects on human health.

**METHODOLOGY:** A systematic literature review was conducted using the PubMed and ScienceDirect databases between November 2, 2024, and July 1, 2025, with the search terms "food additives" OR "dietary additives" AND "health effects" OR "toxicity," yielding 394 articles. Seventeen studies were included, selected based on the PRISMA methodology.

**RESULTS:** There is evidence that preservatives such as parabens, sodium nitrite, and sodium benzoate, as well as colorants like tartrazine, may cause embryonic toxicity, hormonal changes, oxidative stress, metabolic dysfunctions, and genotoxic effects. Parabens stood out as the most studied additives, with documented reproductive, endocrine, and metabolic effects in both animal and human models.

**CONCLUSIONS:** The findings highlight the need to reassess maximum allowable limits, particularly in the context of cumulative exposures and vulnerable populations, and emphasize the urgency of further research into safer alternatives.

### KEYWORDS

Food additives, Human Health, Toxicity

### INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a indústria alimentar tem apresentado um crescimento acelerado impulsionado pela procura por alimentos prontos para consumo, com maior durabilidade e facilidade de armazenamento. Esse fenómeno está relacionado com fatores como a globalização, a mudança

nos hábitos alimentares e a necessidade de manter a qualidade, o sabor e a segurança dos alimentos, mesmo após longos períodos de transporte e armazenamento (1). Os aditivos alimentares, por definição, são substâncias naturais ou sintéticas que não são consumidas como alimentos, mas que são adicionadas intencionalmente aos

alimentos para desempenhar funções tecnológicas específicas, como conservar, conferir cor, modificar a textura, melhorar a aparência ou facilitar o fabrico, transporte e armazenamento (2).

A segurança destes compostos é avaliada através de estudos toxicológicos. Estes estudos consideram diferentes níveis de exposição, como a natureza química do aditivo e o seu potencial de toxicidade. Segundo a *European Food Safety Authority* (EFSA), desde que os aditivos sejam utilizados em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1333/2008 e consumidos em quantidades inferiores à Dose Diária Admissível (DDA), são considerados seguros para a maioria da população.

Contudo, têm surgido cada vez mais investigações científicas que sugerem que determinados aditivos, mesmo quando ingeridos dentro dos limites regulamentares, podem estar associados a efeitos adversos, sobretudo em casos de exposições crónicas ou cumulativas. Esta preocupação resulta, em parte, das limitações dos estudos toxicológicos tradicionais, que nem sempre consideram as interações entre diferentes compostos, os efeitos a curto e longo prazo ou as variações individuais na suscetibilidade da população.

Exemplos destes potenciais riscos têm vindo a ser identificados em estudos experimentais recentes, que indicam uma possível associação entre a exposição a alguns conservantes e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, cancro, toxicidade embrionária, infertilidade masculina, neurotoxicidade, *stress oxidativo* e alterações hormonais (3-5). De forma semelhante, diversos corantes alimentares têm sido implicados em efeitos genotóxicos, risco de carcinogenicidade, reações de hipersensibilidade, hiperatividade em crianças, neurotoxicidade, alterações da microbiota intestinal e danos ao DNA (6-8).

Neste âmbito, esta revisão tem como objetivo analisar a relação entre o consumo de aditivos alimentares e os seus efeitos na saúde humana, focando os aditivos que têm suscitado maior preocupação, com base nas evidências científicas mais recentes. Serão discutidos, os potenciais riscos desses compostos, que, embora amplamente utilizados na indústria alimentar, têm sido alvo de debate devido aos possíveis impactos negativos na saúde humana.

### Perspetiva do Consumidor sobre os Aditivos Alimentares

Para além da evidência científica acerca dos potenciais riscos toxicológicos dos aditivos alimentares, é crucial compreender a perceção que o consumidor tem sobre o seu uso e segurança. De acordo com os resultados mais recentes do Eurobarómetro, sobre segurança dos alimentos, os aditivos como corantes, conservantes e aromatizantes apresentam-se como uma crescente preocupação dos consumidores europeus (9).

Esta perceção decorre não apenas de fatores científicos, mas sobretudo de aspetos socioculturais e emocionais. O consumidor valoriza o natural em detrimento do processado, associando o este último à ideia de risco e perda de autenticidade alimentar (10). Assim, mesmo quando a EFSA estabelece que um aditivo é seguro dentro da DDA, muitos consumidores continuam com reservas quanto à sua segurança, por considerarem que qualquer substância “química” adicionada aos alimentos representa uma interferência indesejável na sua pureza (9,10). A linguagem técnica e codificada presente nos rótulos, como as designações com a letra “E” (ex.: E102 – Tartrazina, E211 – Benzoato de sódio), reforça essa distância entre o conhecimento científico e a perceção pública. Para o consumidor comum, tais códigos evocam “substâncias artificiais” em vez de ingredientes alimentares seguros (11). De acordo com as suas funções tecnológicas, esses compostos são classificados em diferentes categorias, tais como conservantes, corantes, aromatizantes, edulcorantes, estabilizantes, emulsificantes,

espessantes, entre outras. Na Tabela 1 estão apresentadas algumas classes de aditivos alimentares, tipos de aditivos e os seus principais efeitos. Apesar do presente estudo demonstrar que muitos aditivos - como parabenos, nitrito de sódio ou tartrazina - podem apresentar potenciais riscos em condições de exposição elevadas ou cumulativas, a preocupação do consumidor vai além dos dados toxicológicos, refletindo uma crise de confiança e uma procura crescente por alimentos “sem aditivos” (12).

É necessário aproximar o conhecimento científico do público, promovendo transparência e literacia alimentar, de modo a equilibrar a perceção de risco com a evidência científica real (13).

### METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados científicas *PubMed* e *ScienceDirect*, entre 2 de novembro de 2024 e 1 de julho de 2025, com os termos de pesquisa “food additives” OR “dietary additives” AND “health effects” OR “toxicity”, obtendo-se 394 artigos. Destes, 48 estudos duplicados foram removidos, com o auxílio da plataforma *Rayyan*. Na fase seguinte, 364 estudos foram excluídos com base na leitura dos títulos e resumos, por não cumprirem os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Assim, 37 estudos foram selecionados para leitura integral. Após a avaliação completa dos textos, 17 estudos preencheram os critérios definidos e foram incluídos na presente revisão da literatura, por serem os que cumpriam os critérios de elegibilidade e exclusão. O processo detalhado de seleção e triagem dos estudos foi realizado seguindo a metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) representado na Figura 1.

Na primeira fase, os títulos e resumos dos artigos identificados foram avaliados de forma independente e cega pelos três revisores com o intuito de excluir aqueles que não cumpriam os critérios de inclusão previamente definidos. Na segunda fase, os artigos classificados como potencialmente relevantes foram lidos na íntegra, novamente pelos revisores, de modo a confirmar a elegibilidade e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Quaisquer discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por discussão.

Após a seleção dos artigos, procedeu-se à extração sistemática dos dados dos estudos incluídos. Foram recolhidas informações como o país, base de dados, o objetivo, os aditivos alimentares investigados, a classe de aditivos, o tipo de estudo, a população estudada e os principais resultados.

Para garantir a relevância, a qualidade e a atualidade dos estudos incluídos nesta revisão da literatura, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Os critérios de inclusão

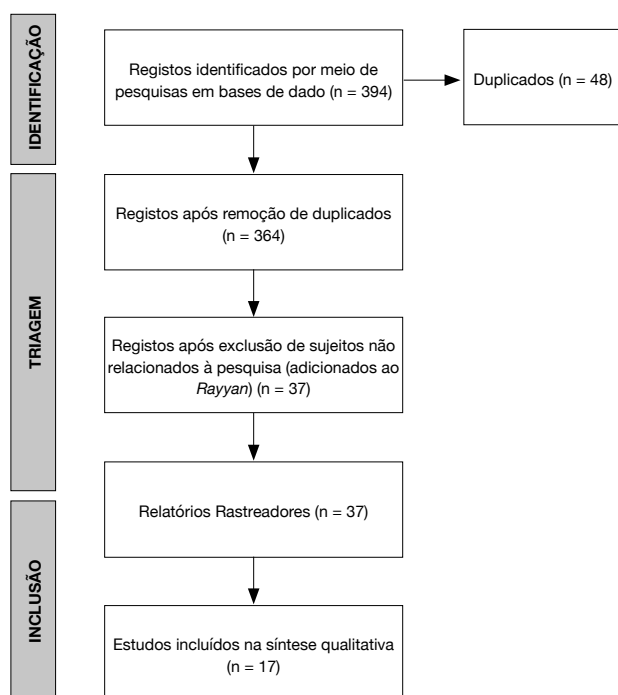
**Tabela 1**

Classes de aditivos, tipos de aditivos e principais efeitos identificados

CLASSE DE ADITIVOS	TIPOS DE ADITIVOS	PRINCIPAIS EFEITOS IDENTIFICADOS
Conservantes	Parabenos (metil-, propil-, etil-, butilparabeno); Nitrito de sódio; Benzoato de sódio; Propionato de sódio; Nitrato de potássio; Sulfito; Sulfato de cobre; Triclosan.	Citotoxicidade, <i>stress oxidativo</i> , disfunções endócrinas e reprodutivas, alterações mitocondriais, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e genotoxicidade.
Corantes	Tartrazina; Ácido carmínico; Eritrosina; Indigotina; Azul Brilhante FCF; Verde malaquita; Riboflavina.	Genotoxicidade, alterações na sobrevivência celular, reações de hipersensibilidade, alterações comportamentais e efeitos dose-dependentes.
Outros / Mistos	Compostos com dupla função (ex.: verde malaquita e sulfato de cobre utilizados como corante e conservante).	Letalidade, alterações neurológicas, distúrbios metabólicos e morfológicos em modelos experimentais.

Figura 1

Seleção dos artigos com base no *Rayyan*



Fonte: Prisma

contemplaram estudos publicados entre 2015 e 2025, de modo a considerar evidências recentes e alinhadas com as mudanças nas regulamentações e nos hábitos alimentares. Na última década, houve uma notável investigação na área da toxicologia alimentar, com introdução de metodologias mais integrativas, estudos sobre exposição cumulativa e avaliação de desregulação endócrina em baixas doses. Ao invés, estudos anteriores a 2015 tendem a basear-se em modelos toxicológicos mais limitados que não refletem os padrões atuais de consumo alimentar, em que há um aumento expressivo do consumo de alimentos ultraprocessados e da exposição simultânea a vários aditivos. Por outro lado, as regulamentações europeias e internacionais sobre aditivos alimentares têm sido revistas e reforçadas sobretudo após 2015, no contexto da reavaliação da segurança destes compostos à luz de novas evidências científicas. Na União Europeia, a EFSA intensificou, após 2015, o programa de reavaliação dos aditivos alimentares previsto no Regulamento (UE) n.º 257/2010, conduzindo à revisão de DDA, restrições de uso e condições de aplicação de diversos conservantes e corantes. Paralelamente, o Regulamento (CE) n.º 1333/2008 tem sido sucessivamente atualizado com base em novos pareceres científicos, incorporando requisitos mais restritivos, advertências de rotulagem e uma maior atenção aos efeitos cumulativos e a populações vulneráveis. A nível internacional, a Comissão do *Codex Alimentarius* (FAO/OMS) também procedeu à atualização das normas para aditivos alimentares após 2015, promovendo a harmonização global dos limites de segurança. Assim, a inclusão de estudos anteriores a este período poderia introduzir vieses, por refletirem enquadramentos regulamentares e pressupostos científicos que já não correspondem ao contexto atual.

A delimitação temporal permitiu, portanto, captar o corpo de evidência mais robusto, atualizado e metodologicamente consistente, sem comprometer a qualidade da análise.

Foram incluídos artigos redigidos em português ou inglês, com acesso ao texto completo, que abordassem de forma direta os efeitos do

consumo de aditivos alimentares na saúde humana, especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento de doenças crónicas, reações alérgicas, distúrbios metabólicos ou outras condições relevantes no âmbito da saúde pública. Por outro lado, foram excluídos os artigos publicados antes de 2015, bem como os que não estavam disponíveis em texto completo ou redigidos em idiomas distintos dos previamente estabelecidos, o que inviabilizaria uma análise aprofundada. Também foram excluídos os estudos que não apresentavam resultados pertinentes aos objetivos da pesquisa ou que não abordavam diretamente a temática dos riscos dos aditivos alimentares para a saúde pública.

## RESULTADOS

Após a seleção, procedeu-se à extração sistemática dos dados dos estudos incluídos.

A extração foi realizada com o auxílio de uma grelha estruturada, concebida para permitir a uniformização e a comparação dos dados entre os diferentes estudos, conforme a Tabela 2. Esta abordagem sistemática facilitou a identificação de padrões, lacunas de conhecimento e inconsistências metodológicas, o que contribuiu para uma análise crítica mais robusta.

Conforme apresentado no Gráfico 1, a China lidera a produção científica (22,2%), seguida pela Índia e Alemanha (16,7% cada). Espanha surge em 11,1%, enquanto os restantes países europeus e asiáticos (Suécia, Dinamarca, Portugal, Polónia, Turquia e Irão) contribuem individualmente com 5,6% dos estudos.

## Aditivos Investigados

Entre os aditivos alimentares analisados, os conservantes destacaram-se como os mais investigados, com presença em 76,5% dos estudos. Dentro deste grupo, os parabenos que incluem metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e butilparabeno foram os compostos mais frequentemente referidos e representam 38,9% das ocorrências (3, 4, 14-18).

Em seguida, o nitrato de sódio foi o segundo conservante mais citado, com referência em 16,7% dos estudos (19, 20), seguido do benzoato de sódio, com 11,1% (19, 21). Embora tenham surgido com menor frequência, o nitrato de potássio (22), o propionato de sódio (23) e o metabissulfito de sódio (7) também foram identificados, cada um com uma representatividade de 5,6%.

Para além dos conservantes, os corantes também surgiram entre os aditivos analisados nos estudos, apesar de representarem uma proporção inferior (11,8%) em comparação com os conservantes. Entre os corantes referidos encontram-se a riboflavina, o ácido carmínico, a eritrosina, a indigotina, o azul brilhante FCF (6), a verde malaquita (24) e a tartrazina (6-8), cada um com uma frequência de 5,6%.

## Abordagens Metodológicas dos Estudos

A maioria dos estudos analisados, que correspondeu a 47,1% do total (3, 7, 14, 18, 20, 21, 22, 23), foi realizada *in vivo*, com recurso a modelos animais como embriões de peixe-zebra (*Danio rerio*), ratos, moscas-da-fruta (*Drosophila melanogaster*) e larvas de *Galleria mellonella*. Em segundo lugar, destacaram-se os estudos *in vitro*, os quais representaram 29,4% do total (4, 7, 14, 16, 19) e utilizaram uma variedade de sistemas biológicos, incluindo culturas de células estaminais pluripotentes neurais, *Escherichia coli*, mitocôndrias testiculares isoladas de ratos, amostras de esperma de porcos (javalis) e eritrócitos humanos. Foram também identificadas abordagens metodológicas as combinadas, responsáveis por 5,9% dos estudos, entre as quais se incluem a combinação *in vitro* e *in vivo*, com o uso de células de leucemia promielocítica humana HL-60 e *Drosophila melanogaster* (6); a abordagem *in silico* e *in vitro*,

Tabela 2

Tabela de Resultados

REFERÊNCIA	PAÍS	OBJETIVO DO ARTIGO	ADITIVOS	CLASSE DE ADITIVOS E O TIPO DE ADITIVOS	TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO ESTUDADA	RESULTADO
Seidel F, Kappenberg F, Riebeling C, Milkovic V, Waldmann T, Fayyaz S, Bartmann K, Leist M.	Alemanha	Avaliar o risco toxicológico dos quatro parabenos, determinar se esses compostos poderiam causar toxicidade no desenvolvimento e na reprodução em concentrações relevantes para a exposição humana.	Butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno e propilparabeno	Conservantes: Butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno e propilparabeno	<i>In vitro</i> : Células-tronco neurais	Efeitos citotóxicos em concentrações muito elevadas, etil, metil e propilparabeno. Efeitos citotóxicos em baixa concentração, butilparabeno apresentaram alterações na expressão gênica em doses citotóxicas.
Bereketoğlu C, Pradhan A.	Suécia	Avaliar os efeitos tóxicos de metilparabeno e propilparabeno no desenvolvimento embrionário do <i>Danio rerio</i> (peixe-zebra).	Metilparabeno e propilparabeno	Conservante: Metilparabeno e propilparabeno	<i>In vivo</i> : Embriões <i>Danio rerio</i>	Toxicidade significativamente maior Propilparabeno 100% de mortalidade e atraso na eclosão causado pelo propilparabeno. Ambos demonstraram malformações no desenvolvimento. Ambos afetaram os genes relacionados ao stress oxidativo.
Maguire R, Kunc M, Hyrsi P, Kavanagh K.	Espanha	Investigar os efeitos do nitrato de potássio em larvas <i>Galleria mellonella</i> e correlacionar com os efeitos observados.	Nitrato de potássio	Conservante: Nitrato de potássio	<i>In vivo</i> : <i>Galleria mellonella</i>	Alterações no sistema imunológico e metabólico. Aumento na densidade total de hemócitos circulantes (concentrações mais altas). Aumento de proteínas envolvidas em processos metabólicos.
Xu Y, Zhang S, Zhang S, Feng X.	China	Investigar os efeitos do propionato de sódio no comportamento de desenvolvimento e no metabolismo da glicose do <i>Danio rerio</i> .	Propionato de sódio	Conservante: Propionato de sódio	<i>In vivo</i> : Embriões de <i>Danio rerio</i>	Redução do tamanho da cabeça e dos olhos. Aumento da frequência cardíaca em altas doses. Alteração do comportamento dos embriões. Desregulação dos genes do relógio biológico. Causou hiperglicemia. Comprometeu a estrutura da retina. Reduziu a expressão de genes relacionados à visão.
Jensen TK, Andersson AM, Main KM, Johannsen TH, Andersen MS, Kyhi HB, et al.	Dinamarca	Avaliar se a exposição pré-natal a parabenos está associada à gordura corporal e índice de massa corporal, aos 7 anos de idade.	Butilparabeno	Conservante: Butilparabeno	Estudo epidemiológico observacional longitudinal: Criança de 7 anos de idade	Aumento na percentagem de gordura corporal total em rapazes. Aumento na percentagem de gordura androide em rapazes.
Cen T, Zhang X, Xie S, Li D.	China	Investigar se conservantes alimentares comuns, como nitrito de sódio, e benzoato de sódio, aumentam a transferência de genes de resistência a antibióticos entre bactérias, e entender os mecanismos moleculares envolvidos nesse processo.	Nitrito de sódio Benzoato de sódio	Conservante: Nitrito de sódio e Benzoato de sódio	<i>In vitro</i> : <i>Escherichia coli</i>	Aumentaram a transferência resistência antimicrobiana. Induziram o regulon RpoS (stress celular). Ativaram a resposta SOS, sendo o mecanismo que aumenta a taxa de recombinação genética. Aumentaram a permeabilidade da membrana celular. Alteraram a expressão de genes relacionados à transferência conjugativa.
Merinas-Amo R, Martínez-Jurado M, Jurado-Güeto S, Alonso-Moraga Á, Merinas-Amo T.	Espanha	Avaliar os efeitos biológicos e nutricionais que os referidos aditivos têm nos processos degenerativos relacionados com o tempo, bem como acrescentar novos dados científicos que possam informar sobre a segurança e os riscos associados ao consumo desses aditivos alimentares.	Riboflavina, Tartrazina, Ácido Carminico, Eritrosina, Indigotina e Azul Brillante FCF	Corante: Riboflavina, Tartrazina, Ácido Carminico, Eritrosina, Indigotina e Azul Brillante FCF	<i>In vivo</i> : <i>Drosophila melanogaster</i> <i>In vitro</i> : Células de leucemia humana (HL-60)	<i>In Vivo</i> Toxicidade: tartrazina, ácido carminico, eritrosina e azul brilhante FCF reduziram a sobrevivência. Antitoxicidade: Apenas azul brilhante FCF (altas doses) mostrou proteção. Longevidade: ↑: tartrazina, azul Brillante FCF. ↓: ácido carminico, eritrosina. Sem efeito: riboflavina, indigotina. <i>In Vitro</i> Citotoxicidade: Riboflavina causou morte total de células tumorais e a indigotina causou leve inibição. Azul brilhante FCF demonstrou uma tendência de promover o crescimento celular. Fragmentação de DNA: Apenas riboflavina induziu. Metilação do DNA: Sem efeito significativo.

Tabela 2

Tabela de Resultados (continuação)

REFERÊNCIA	PAÍS	OBJETIVO DO ARTIGO	ADITIVOS	CLASSE DE ADITIVOS E O TIPO DE ADITIVOS	TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO ESTUDADA	RESULTADO
Ateş PS, Ünal İ, Üstündağ ÜV, Alturfan AA, Yiğitbaşı T, Emekli-Alturfan E.	Turquia	Avaliar os efeitos da exposição ao metilparabeno no desenvolvimento dos embriões de <i>Danio rerio</i> , centrando-se na apoptose, nos parâmetros oxidantes-antioxidantes, na atividade locomotora e nas expressões de <i>myca</i> e <i>ccnd1</i> .	Metilparabeno	Conservante: Metilparabeno	<i>In vivo</i> : Embriões de <i>Danio rerio</i>	Malformações embrionárias e aumento da mortalidade embrionária. Redução da atividade locomotora. Stress oxidativo. Aumento da apoptose.
Martins FC, Videira RA, Oliveira MM, Silva-Maia D, Ferreira FM, Peixoto FP.	Portugal	Analisar como os parabenos afetam a função mitocondrial nos testículos e investigar sua relação com a fertilidade masculina, com foco na transição de permeabilidade mitocondrial dependente de cálcio.	Metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e butilparabeno	Conservante: Metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e butilparabeno	<i>In vivo</i> : Ratos Wistar	Redução do potencial transmembranar das mitocôndrias pelo propilparabeno e butilparabeno. Inibição da respiração mitocondrial pelo propilparabeno e butilparabeno. Inibição das enzimas mitocondriais pelo propilparabeno e butilparabeno. Abertura do poro mitocondrial dependente de cálcio pelo propilparabeno e butilparabeno.
Barraza J, Cleofas P, Villamil S, García M, López A, Casas E, et al.	Polónia	Avaliar os efeitos do metilparabeno e do propilparabeno, tanto isoladamente quanto em combinação, sobre as características fisiológicas dos espermatozoides de porcos expostos <i>in vitro</i> a diferentes concentrações. O estudo focou-se principalmente em parâmetros como viabilidade, motilidade, integridade do acrossomo e fragmentação do DNA.	Metilparabeno, Propilparabeno	Conservante: Metilparabeno, Propilparabeno	<i>In vitro</i> : Javalis da linhagem terminal PIC® 337	Redução da viabilidade espermática pelo Metilparabeno, propilparabeno e a combinação. Redução da Motilidade espermática pelo Metilparabeno, propilparabeno e a combinação. Redução da Integridade do acrossomo pelo propilparabeno e a combinação. Fragmentação do DNA espermático pelo propilparabeno e a combinação .
El-Nabarawy NA, Gouda AS, Khattab MA, Rashed LA.	Alemanha	Avaliar os efeitos de doses agudas de nitrito de sódio sobre parâmetros bioquímicos, stress oxidativo e alterações histológicas em fígado e rins de ratos Wistar.	Nitrito de sódio	Conservante: Nitrito de sódio	<i>In vivo</i> : Ratos Wistar	Hepatotoxicidade e Nefrotoxicidade. Stress oxidativo. Metemoglobinemia. Alterações Histopatológicas (Fígado e Rim). Ativação de Apoptose.
Fan Z, Yang Y, Hu P, et al.	China	Explorar os efeitos cardiotoxicos do etilparabeno no desenvolvimento de embriões de peixe-zebra e os mecanismos moleculares subjacentes a esses efeitos.	Etilparabeno	Conservante: Etilparabeno	<i>In vivo</i> : Embriões de <i>Danio rerio</i> (peixezebra)	Alterações morfológicas cardíacas. Alterações na frequência cardíaca.
Dong Y, Ding Z, Song L, Zhang D, Xie C, Zhang S, et al.	China	Neste estudo, investigamos o efeito do benzoato de sódio no crescimento e desenvolvimento de larvas de <i>Drosophila melanogaster</i> (mosca-da-fruta), e se o Benzoato de sódio afeta as composições e funções microbianas comensais.	Benzoato de sódio	Conservante: Benzoato de sódio	<i>In vivo</i> : <i>Drosophila melanogaster</i>	Atraso no desenvolvimento. Redução da longevidade. Alterações na microbiota comensal. Alteração na expressão de genes hormonais. Toxicidade.
Ahamed HN, Ismail Y, Navabshan I, Zaidh MS, Shanmugarajan T, Jaleel I, et al.	Índia	Avaliar os efeitos tóxicos agudos da verde malaquita e do sulfato de cobre em <i>Artemia salina</i> (camarão de salmoura), através de ensaios <i>in vivo</i> e <i>in silico</i> .	Verde malaquita e Sulfato de cobre	Corante: Verde malaquita Conservante: Sulfato de cobre	<i>In vivo</i> : Náuplios de <i>Artemia salina</i> e <i>In silico</i> : cavidade de ligação da acetilcolinesterase humana	Verde malaquita: Letalidade. Inibição da enzima acetilcolinesterase. Redução da locomoção. Redução do crescimento. Alterações morfológicas. Sulfato de cobre: Letalidade. Redução da locomoção. Diminuição do crescimento. Não causou inibição significativa de acetilcolinesterase.
Floriano JM, da Rosa E, do Amaral QDF, Zuravski L, Chaves PEE, Machado MM, et al.	Irão	Avaliar toxicidade citogenética e genotóxica da tartrazina em leucócitos humanos, com suporte de modelações <i>in silico</i> .	Tartrazina	Corante: Tartrazina	<i>In silico</i> e <i>Ex vivo</i> : Leucócitos humanos	Dano ao DNA

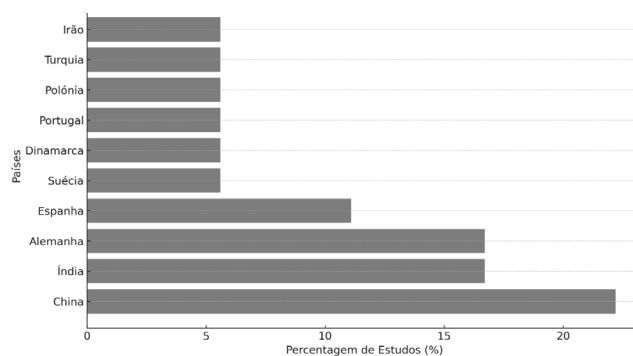
Tabela 2

Tabela de Resultados (continuação)

REFERÊNCIA	PAÍS	OBJETIVO DO ARTIGO	ADITIVOS	CLASSE DE ADITIVOS E O TIPO DE ADITIVOS	TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO ESTUDADA	RESULTADO
Ansari FA, Mahmood R.	Índia	Avaliar o efeito do nitrito de sódio na produção de espécies reativas de oxigênio, na capacidade antioxidante e no sistema redox da membrana plasmática dos eritrócitos humanos.	Nitrito de sódio	Conservante: Nitrito de sódio	<i>In vitro</i> : Eritrócitos humanos	Toxicidade celular. Stress oxidativo. Redução da capacidade antioxidante. Inibição do sistema redox da membrana. Danos e envelhecimento celular. Comprometimento da função do sangue. Efeitos sistêmicos.
Noorafshan A, Vafabini M, Karbalay-Doust S, Asadi-Golshan R.	Índia	Avaliar a ansiedade em <i>Sprague dawley</i> (ratos) expostos à ingestão de metabisulfito de sódio e determinar o possível potencial protetor da curcumina usando labirinto em cruz elevado.	Metabisulfito de sódio	Conservante: Metabisulfito de sódio	<i>In vivo</i> : <i>Sprague dawley</i>	Ansiedade. Neurotoxicidade. Stress oxidativo. Formação de metabólitos tóxicos no cérebro (cisteína-S-sulfato).

Gráfico 2

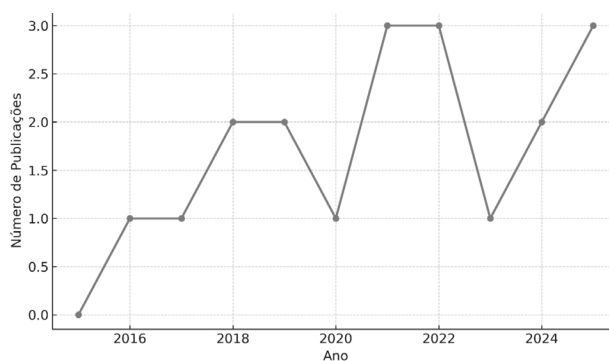
Distribuição Geográfica sobre Aditivos Alimentares (2015-2025)



Fonte: Elaboração própria de acordo com a pesquisa realizada.

Gráfico 1

Evolução do número de publicações sobre aditivos alimentares (2015-2025)



Fonte: Elaboração própria de acordo com a pesquisa realizada.

com náuplios de *Artemia* (24); e a combinação *in silico* e *ex vivo*, com leucócitos humanos (7). Por fim, os estudos de natureza epidemiológica, realizados com crianças com sete anos de idade (17), representaram igualmente 5,9% do total, o que evidenciou uma aplicação direta em contextos populacionais e reforçou a relevância clínica das investigações sobre aditivos alimentares.

Tem-se verificado um crescimento progressivo, ao longo da última década, no que concerne à evolução do número de publicações, tal como evidenciado no Gráfico 2, assim:

- 2015–2018: Fase inicial, com poucos estudos dispersos;
- 2019–2021: Aumento gradual, coincidindo com o crescimento do interesse em toxicologia alimentar;
- 2022–2025: Pico de produção científica, refletindo o reforço da investigação sobre segurança alimentar e a preocupação com exposição cumulativa e efeitos combinados de aditivos.

Este aumento é consistente com a intensificação da vigilância científica e regulamentar na União Europeia e a crescente pressão dos consumidores por produtos “naturais” e “livres de aditivos”.

## DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A presente revisão sistemática reuniu e analisou dados provenientes de diversos estudos experimentais e epidemiológicos com o objetivo de compreender os efeitos toxicológicos dos aditivos alimentares, nomeadamente dos conservantes e corantes, sobre a saúde humana. Os dados evidenciam que a maioria dos estudos tem origem na Ásia

e na Europa, destacando-se a China, a Alemanha e a Índia como os países com maior número de publicações sobre a temática em análise. Esta concentração geográfica poderá estar relacionada quer com a capacidade científica e tecnológica desses países, quer com o elevado interesse em questões de segurança alimentar e regulamentação do uso de aditivos.

Por outro lado, observa-se uma clara sub-representação de regiões como a América Latina, África e Oceânia. Esta lacuna geográfica limita a compreensão global sobre o uso e os efeitos dos aditivos alimentares, além de poder originar potenciais enviesamentos contextuais, na medida em que fatores culturais, regulamentares e socioeconómicos influenciam significativamente tanto o consumo de alimentos processados como a exposição a determinados aditivos.

Os resultados evidenciam que muitos desses compostos, especialmente conservantes e corantes, ainda que amplamente utilizados na indústria alimentar, podem induzir alterações celulares, fisiológicas e comportamentais, sobretudo quando consumidos em concentrações elevadas, em exposições prolongadas ou em fases precoces do desenvolvimento.

Diversos estudos incluídos nesta revisão avaliaram os efeitos dos parabenos, tendo sido demonstrado que estes compostos provocam citotoxicidade em concentrações elevadas, com a toxicidade a aumentar proporcionalmente ao comprimento da cadeia lateral alquila. A exposição *in vivo*, realizada em modelos animais nomeadamente em embriões de peixe-zebra (3,10) revelou efeitos significativos do metilparabeno e do

propilparabeno. Entre os efeitos observados verifica-se a mortalidade, a redução da atividade locomotora e malformações embrionárias, como defeitos axiais e edema pericárdico. Além disso, registou-se *stress* oxidativo, evidenciado pelo aumento da peroxidação lipídica, diminuição da atividade da enzima antioxidante glutathione-S-transferase e redução nos níveis de óxido nítrico.

Verificou-se também um aumento da apoptose, demonstrado pela sobre-expressão dos genes *myca* e *ccnd1* (ciclina D1), o que indica que os parabenos podem interferir na regulação genética essencial ao crescimento e ao desenvolvimento saudáveis.

Estudos realizados em modelos animais evidenciam que os parabenos podem comprometer de forma significativa a fertilidade masculina. Em ratos, o propilparabeno e o butilparabeno afetaram negativamente a função mitocondrial testicular, ao reduzir o potencial transmembranar mitocondrial, inibir a respiração celular e a atividade de enzimas mitocondriais, além de induzirem a abertura dos poros de transição mitocondrial dependente de cálcio. Estas alterações levaram à diminuição da produção de ATP, ao aumento do *stress* oxidativo e à ativação de vias apoptóticas, o que compromete a integridade testicular e a espermatogénese (16).

Em amostras de sêmen de javali, o metilparabeno e o propilparabeno também apresentaram efeitos tóxicos sobre parâmetros associados à qualidade espermática. As exposições a estes compostos, de forma isolada ou combinada, reduziram a viabilidade e a motilidade dos espermatozoides, o que comprometeu a sua capacidade de deslocação e sobrevivência. Além disso, registam-se danos na estrutura do acrossoma essencial para a penetração no ovócito e fragmentação do DNA espermático, fatores que podem afetar tanto a fertilização quanto o desenvolvimento embrionário subsequente. A exposição combinada aos parabenos revela efeitos mais intensos, o que sugere uma possível ação sinérgica ou aditiva (4).

Dados epidemiológicos que apoiam estes resultados (17), observaram que a exposição pré-natal ao butilparabeno está associada a um maior percentual de gordura corporal em crianças aos sete anos de idade e sugere possíveis efeitos metabólicos a longo prazo. Esses resultados indicam que essas substâncias podem atuar como desreguladores endócrinos e afetar processos metabólicos e reprodutivos.

Para além dos parabenos, outros conservantes amplamente utilizados têm demonstrado efeitos adversos preocupantes. Entre eles, destacam-se o nitrito de sódio e o benzoato de sódio pelos seus impactos tóxicos significativos. El-Nabarawy *et al.* (2020) demonstraram que o nitrito de sódio induz hepatotoxicidade e nefrotoxicidade em ratos expostos a doses elevadas, além de provocar *stress* oxidativo e apoptose nos tecidos hepato-renais (20).

No que respeita ao benzoato de sódio, para além do seu potencial genotóxico, verificou-se que compromete o desenvolvimento de *Drosophila melanogaster*, ao reduzir a longevidade destes organismos e provocar alterações na microbiota intestinal (21). Por sua vez, o propionato de sódio, amplamente utilizado como conservante antifúngico, induziu anomalias no desenvolvimento embrionário de peixe-zebra, desregulação dos ritmos circadianos e hiperglicemia (23), o que evidencia efeitos multissistémicos.

Outro conservante de uso comum, o metabisulfito de sódio, demonstrou a capacidade de induzir *stress* oxidativo e comportamentos ansiosos em ratos, com neurotoxicidade atribuída à formação de metabólitos tóxicos no cérebro (7).

Os corantes alimentares também demonstraram uma ampla gama de efeitos biológicos. A tartrazina, por exemplo, demonstrou ser genotóxica em leucócitos humanos (8), ou seja, pode danificar o DNA das células humanas, aumentando o risco de mutações e doenças como o

câncer. De forma curiosa, alguns corantes, como o azul brilhante FCF demonstraram efeitos protetores em doses elevadas, o que indica uma possível relação bifásica dose-dependente, o que torna sua utilização complexa (6).

Por sua vez, estudo com *Artemia salina* demonstrou que tanto a verde malaquita como o sulfato de cobre, utilizados como corantes e conservantes, causaram letalidade, distúrbios neurológicos e alterações morfológicas em baixas concentrações (24). Essas substâncias provocam alterações morfológicas e distúrbios no sistema nervoso desses organismos, o que evidencia um impacto ecológico significativo, além dos riscos potenciais à saúde humana devido à exposição contínua. Importa destacar que a utilização de modelos animais, como peixe-zebra, ratos e insetos, mostrou-se essencial para a compreensão dos mecanismos toxicológicos desses aditivos. Essas espécies compartilham diversas vias moleculares e fisiológicas com os seres humanos, o que possibilita um controlo rigoroso das condições experimentais e extrapolações fundamentadas para a saúde humana. Os resultados obtidos suscitam questões cruciais relativamente à segurança dos níveis de exposição permitidos para estes aditivos pela indústria alimentar, sobretudo quando se considera a exposição cumulativa e os efeitos em fases particularmente sensíveis do desenvolvimento humano. Embora muitos destes aditivos sejam considerados seguros nas doses regulamentares atualmente em vigor, os dados reunidos apontam para a necessidade urgente de uma revisão contínua desses limites máximos permitidos, bem como da avaliação rigorosa dos efeitos combinados de múltiplos aditivos, frequentemente consumidos simultaneamente. Acresce a importância de uma atenção reforçada aos efeitos subclínicos e de longo prazo, sobretudo em grupos populacionais vulneráveis, como grávidas, lactentes e crianças.

Importa sublinhar que a maioria das evidências acerca da potencial toxicidade destes compostos provém de estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, muitas vezes realizados em concentrações que não correspondem às reais condições de exposição humana. Assim, os efeitos detetados podem não ser necessariamente transponíveis para os seres humanos, o que torna imprescindível o desenvolvimento de estudos epidemiológicos adicionais que avaliem o impacto em condições reais de exposição. Particularmente, os riscos associados aos parabenos deverão ser reavaliados com base em níveis de exposição que sejam representativos da realidade.

## CONCLUSÕES

É fundamental promover o desenvolvimento e a utilização de alternativas mais seguras e naturais aos aditivos alimentares convencionais. Essa iniciativa visa incentivar a indústria alimentar a adotar medidas com menor potencial toxicológico, contribuindo para a segurança alimentar e a saúde do consumidor.

Para garantir a segurança alimentar de forma abrangente, é igualmente essencial implementar medidas complementares que envolvam revisão e regulação contínua. A revisão e atualização periódica dos limites máximos permitidos de aditivos alimentares, com base em evidência científica recente, devem incluir análises que considerem exposições cumulativas e potenciais efeitos sinérgicos entre substâncias. Além disso, é imperativo adotar protocolos rigorosos para avaliação do risco toxicológico combinado, refletindo os padrões reais de consumo alimentar e a coexistência de múltiplos aditivos nos produtos processados.

A monitorização epidemiológica contínua da população, com ênfase em grupos vulneráveis como crianças, grávidas e indivíduos com doenças crónicas deve ser reforçada, de modo a permitir a deteção precoce de possíveis efeitos adversos associados à exposição

prolongada a aditivos. Em paralelo, é necessário fomentar a investigação interdisciplinar e garantir o financiamento de estudos que avaliem os efeitos a longo prazo, mesmo em baixas doses, especialmente durante as fases sensíveis do desenvolvimento humano.

Por fim, campanhas educativas dirigidas tanto ao público em geral como aos profissionais de saúde são cruciais para aumentar a literacia alimentar. Tais ações promovem uma maior consciência sobre os riscos potenciais dos aditivos sintéticos e incentivam escolhas alimentares mais seguras, sustentáveis e informadas. Ao integrar essas estratégias, será possível avançar rumo a um sistema alimentar mais saudável, equilibrado e centrado na prevenção.

## CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores reportou conflito de interesses.

## CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

Todos os autores contribuíram de forma significativa para a conceção e o desenho do estudo, a análise e interpretação dos dados, a redação e revisão crítica do manuscrito. Todos aprovaram a versão final do artigo e assumem responsabilidade pelo seu conteúdo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Imran M, Khan AS, Khan MA, Saeed MU, Noor N, Warsi MH, Qadir A. Antimicrobial activity of different plant extracts against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Pol Med*. 2021;51(2):69–75. doi:10.17219/pim/143424.
2. União Europeia. Regulamento (CE) n.º 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008, relativo aos aditivos alimentares. EUR-Lex [Internet]. 2008 [citado ano mês dia]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu>
3. Ateş PS, Ünal I, Üstündağ ÜV, Alturfan AA, Yiğitbaşı T, Emekli-Alturfan E. Methylparaben induces malformations and alterations on apoptosis, oxidant–antioxidant status, *cond1* and *myca* expressions in zebrafish embryos. *J Biochem Mol Toxicol*. 2018;32(3):e22036. doi:10.1002/jbt.22036.
4. Barraza J, Cleofas P, Villamil S, García M, López A, Casas E, et al. In vitro exposure of porcine spermatozoa to methylparaben and propylparaben, alone or in combination, adversely affects sperm quality. *J Appl Toxicol*. 2024;44(10):1540–1554. doi:10.1002/jat.4650.
5. Ansari FA, Mahmood R. Sodium nitrite enhances generation of reactive oxygen species that decrease antioxidant power and inhibit plasma membrane redox system of human erythrocytes. *Cell Biol Int*. 2016;40(8):887–894. doi:10.1002/cbin.10628.
6. Merinas-Arno R, Martínez-Jurado M, Jurado-Güeto S, Alonso-Moraga Á, Merinas-Arno T. Biological effects of food coloring in in vivo and in vitro model systems. *Foods*. 2019;8(5):176. doi:10.3390/foods8050176.
7. Noorafshan A, Vafabini M, Karbalay-Doust S, Asadi-Golshan R. Efficacy of curcumin in the modulation of anxiety provoked by sulfite, a food preservative, in rats. *Prev Nutr Food Sci*. 2017;22(2):144–148. doi:10.3746/pnf.2017.22.2.144.
8. Floriano JM, da Rosa E, do Amaral QDF, Zuravski L, Chaves PEE, Machado MM, et al. Is tartrazine really safe? In silico and ex vivo toxicological studies in human leukocytes: a question of dose. *Toxicol Res*. 2018;7(6):1128–1134. doi:10.1039/c8tx00034d.
9. Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos. Annual report 2023. EFSA J. 2023;21(Suppl 1):e200301. doi:10.2903/j.efsa.2023.e200301.
10. Lähteenmäki L, van Trijp H. Consumer perceptions of food additives: naturalness and transparency as key factors. *Food Qual Prefer*. 2020;84:103939. doi:10.1016/j.foodqual.2020.103939.
11. Boer J, Schösler H. Food and value: a conceptual framework for understanding consumer perceptions of “natural” foods. *Appetite*. 2016;105:456–465. doi:10.1016/j.appet.2016.06.003.
12. Bearth A, Siegrist M. A psychological perspective on food risk perception. *Curr Opin Food Sci*. 2019;30:1–6. doi:10.1016/j.cofs.2019.01.002.
13. European Commission. Eurobarometer on food safety in the EU. Directorate-General for Health and Food Safety; 2022. Available from: <https://food.ec.europa.eu>

14. Seidel F, Kappenberg F, Riebeling C, Milkovic V, Waldmann T, Fayyaz S, et al. Risk assessment of parabens in a transcriptomics-based in vitro test. *Chem Biol Interact*. 2023;384:110699. doi:10.1016/j.cbi.2023.110699.
15. Bereketoglu C, Pradhan A. Comparative transcriptional analysis of methylparaben and propylparaben in zebrafish. *Sci Total Environ*. 2019;671:129–139. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.03.358.
16. Martins FC, Videira RA, Oliveira MM, Silva-Maia D, Ferreira FM, Peixoto FP. Parabens enhance the calcium-dependent testicular mitochondrial permeability transition: relevance on reproductive capacity in male animals. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(3):e22661. doi:10.1002/jbt.22661.
17. Jensen TK, Andersson AM, Main KM, Johannsen TH, Andersen MS, Kyhl HB, et al. Prenatal exposure to butylparaben is associated with fat percentage in 7-year-old boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1076–e1085. doi:10.1210/clinem/dgaa876.
18. Fan Z, Yang Y, Hu P, et al. Molecular mechanism of ethylparaben on zebrafish embryo cardiotoxicity based on transcriptome analyses. *Sci Total Environ*. 2022;156785. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.156785.
19. Cen T, Zhang X, Xie S, Li D. Preservatives accelerate the horizontal transfer of plasmid-mediated antimicrobial resistance genes via differential mechanisms. *Environ Int*. 2020;138:105544. doi:10.1016/j.envint.2020.105544.
20. El-Nabarawy NA, Gouda AS, Khattab MA, Rashed LA. Effects of nitrite graded doses on hepatotoxicity and nephrotoxicity, histopathological alterations, and activation of apoptosis in adult rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020;27(12):14019–14032. doi:10.1007/s11356-020-07901-6.
21. Dong Y, Ding Z, Song L, Zhang D, Xie C, Zhang S, et al. Sodium benzoate delays the development of *Drosophila melanogaster* larvae and alters commensal microbiota in adult flies. *Front Microbiol*. 2022;13:911928. doi:10.3389/fmicb.2022.911928.
22. Maguire R, Kunc M, Hyrsl P, Kavanagh K. Analysis of the acute response of *Galleria mellonella* larvae to potassium nitrate. *Sci Total Environ*. 2023;859:160111. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.160111.
23. Xu Y, Zhang S, Zhang S, Feng X. Exposure of zebrafish embryos to sodium propionate disrupts circadian behavior and glucose metabolism-related development. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;251:114503. doi:10.1016/j.ec.
24. Ahamed HN, Ismail Y, Navabshani I, Zaidh MS, Shanmugarajan T, Jaleel I, et al. Investigating the toxicity of malachite green and copper sulfate in brine shrimp: in vivo and computational study. *Toxicol Rep*. 2024;13:101811.