

AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ALIMENTOS CONTENDO ADITIVOS ALIMENTARES COM POSSÍVEIS PROPRIEDADES MUTAGÊNICAS PELOS ACADÊMICOS DO CURSO DE NUTRIÇÃO DO CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ-PR

Angélica Da Silva Rodrigues¹
Mariana Batista Livrari¹
Erasmio Benício Santos de Moraes Trindade²
Claudenice Francisca P. Sartor²
Valéria Calderelli²

RESUMO: O artigo visa esclarecer o que vem a ser agente mutagênico, analisando substâncias como a cafeína, aspartame e sacarina, aditivos alimentares corriqueiramente consumidos pela população. Enfoca, também, as interações destes compostos com o metabolismo humano, na finalidade de elucidar a população acerca dos possíveis efeitos adversos. Realizou-se levantamento bibliográfico, por meio de livros e artigos científicos, somando-se a isso, efetuou-se estudo de campo, onde se aplicou um questionário dirigido ao Curso de Nutrição do Cesumar (1º e 2º anos), para a identificação dos comensais das substâncias já citadas. A partir dos dados coletados, detectou-se que, dentre os entrevistados, 58,86% não conhecem o conceito aplicado aos agentes mutagênicos, bem como das interações metabólicas que as substâncias analisadas possam trazer ao organismo.

PALAVRAS-CHAVE: Mutagênico; Cafeína; Aspartame; Sacarina; Alterações fisiológicas; Consumo.

ASSESSMENT OF CONSUMPTION OF FOOD CONTAINING ADDITIVES WITH POSSIBLE MULTIGENETIC PROPERTIES BY THE STUDENTS OF THE NUTRITION COURSE AT UNIVERSITY CENTER OF MARINGÁ-PR

ABSTRACT: *This article aims at clarifying what exactly a multigenetic agent is, analyzing substances such as caffeine, aspartame and saccharin, food additives normally consumed by the population. It also focuses on the interactions of these compounds with human metabolism, with the intention of alerting the population about possible adverse effects. A bibliographical research on books and scientific articles, as well as a field study, through a questionnaire applied designed by the students of the Nutrition Course at Cesumar (1st and 2nd years), were carried out for the identification of the mentioned substances eating habits. Based on the data collected, it has been identified that, among the interviewed, 58.86% do not know the concept applied to multigenetic agents, neither do they know about the metabolic interactions that the analyzed substances may represent to the body.*

KEYWORDS: *Multigenetic; caffeine; aspartame; saccharin; physiological alterations; consumption.*

INTRODUÇÃO

O presente trabalho investigou aspectos relacionados as várias maneiras com que a população, no geral, vem

entrando em contato com uma gama tão variada de componentes e aditivos alimentares, mesmo sem deterem real informação sobre a maneira de interação e atuação com o organismo. Como tema central deste projeto,

¹ Acadêmicas do Curso de Nutrição do Centro Universitário de Maringá - CESUMAR, participantes do PACC - Programa de Iniciação Científica do Cesumar

² Orientadores, Docentes do Centro Universitário de Maringá - CESUMAR

abordaram as possíveis ações mutagênicas destas substâncias, somado à análise de seus mecanismos de ação perante a estrutura corporal, assim como as alterações fisiológicas e as aplicações terapêuticas que possam apresentar (DÂMASO, 2001., SILVA, 2002).

As substâncias cafeína, sacarina e o aspartame, em estudo, são compostos comumente encontrados e consumidos em nossa alimentação. O que se deve saber a princípio sobre essas substâncias, assim como da ampla variedade de componentes dos alimentos, é que elas só oferecem risco quando ingeridas desapropriadamente, como no caso da cafeína, que em doses moderadas exerce efeito benéfico, mas em excesso estimula indevidamente o sistema nervoso central, acarretando muitas vezes quadros de insônia e irritabilidade (CARPER, 1995., LONGO, 2001).

Há suspeitas de que o uso excessivo de substâncias como a cafeína e os edulcorantes aspartame e sacarina, esteja relacionado com mutações gênicas, porém sabe-se muito pouco sobre o efeito delas no material genético. Esses compostos estão arrolados com o desenvolvimento de câncer, ou seja, dotadas da capacidade de ligação com a estrutura de DNA, causando-lhes mutações, ou, ainda, capazes de inibir enzimas relacionadas ao reparo desta molécula. Esse ponto é de grande importância para a saúde pública, pois os fatores carcinogênicos têm a capacidade de interação uns com os outros, elevando as taxas de carcinogenicidade. Assim, deve-se trabalhar na tentativa de diminuir ao máximo a exposição das pessoas a essas estruturas, através de constantes trabalhos de interação e informação à população (BERNAL, 2002., NAWROT, 2003., SHILS., 2003).

CAFEÍNA

Esta é uma substância encontrada na forma de pó ou cristais brancos, aciculares e brilhantes; é inodora e de sabor amargo. É utilizada como estimulante, atuando no Sistema Nervoso Central (SNC), agindo, ainda, sobre a musculatura lisa, estriada, miocárdica e estrutura de renal. Substância psicoativa, causadora de hábito aos consumidores habituais, pode desenvolver o chamado *cafeinismo*, referente à síndrome causada pelo excessivo uso deste componente, com manifestações cardiovasculares, gastrintestinais e neuropsiquiátricas específicas, experimentando os efeitos da abstinência, devido a retira brutal do cotidiano do indivíduo ou da população (KOVAS, 1988., SANTOS, 1998., SILVA, 2002).

Além do *Coffea arabica*, a cafeína é obtida através do guaraná, da erva-mate, do chá, sendo preparado a partir das folhas de *Thea sinensis* ou *Camellia sinensis*, arbusto obtido no sul da China e hoje cultivado em outras localidades geográficas; temos ainda o cacau, proveniente

da *Theobroma cacao*. O refrigerante do tipo cola, geralmente é dotado de quantidades consideráveis de cafeína, em boa parte devido a conteúdo oriundo do extrato de *Cola acuminata*, e também, por sua adição durante a preparação (BRODY, 1994., RAVEN, 2001., TEDESCO, 2000).

Novas pesquisas relatam que a cafeína provoca os sinais clássicos da dependência imprimindo-se o desuso imediato, os "grandes consumidores", manifestam dores de cabeça, depressão e letargia, durante dias ou semanas. Como que a cafeína causa dependência clara, não necessita de longo período de tempo para que tal situação se estruture (ANGELUCCI, 2002., BAYNES, 2000).

Experiências vêm demonstrando que doses de 300 mg (1,5 xícaras de café forte) ou 2 - 10 mg/kg levam ao aumento do rendimento físico e intelectual, devido a excitação ou restauração das funções cerebrais e bulbares, enquanto que doses acima de 600 mg, ou 15 mg/kg podem desencadear sinais evidentes de confusão mental, induzindo a erros em tarefas intelectuais. Em doses elevadas, observa-se agitação, nervosismo, sensação de angústia e delírios do tipo anfetamínico, com raros casos de vômito. Assim, a cafeína está arrolada na categoria de estimulante viciante (FETT, 2000., GILMAN, 1996., LIMA, 1989).

Estimulante cerebral, com ação direta sobre o córtex cerebral e centros medulares (além de outras porções do SNC), função esta desempenhada pelo aumento na secreção de noradrenalina, intensifica a atividade neural em diferentes áreas do cérebro. É absorvida no trato digestório e rapidamente distribuída por todos os tecidos, tendo a capacidade de atravessar a membrana transplacentária. Muitos dos seus efeitos ocorrem pelo antagonismo com os sítios de ligação para adenosina, um neuromodulador que influencia numerosas funções do SNC, tendo ação sedativa, quando ativada (AGNOL, 2002., BAYNES, 2000., RANG, 1996).

A cafeína e substâncias análogas, como a teofilina e teobromina pertencem ao grupo das xantinas metiladas. O nome químico da cafeína é 3,7-diidro-1, 3,7-trimetil-1H-purino-2,6-diona, da teofilina é 3,7-diidro-1,3-dimetil-1H-purino-2,6-diona, e da teobromina é 3,7-dimetilxantina (CÂNDIDO, 2001., OLIVEIRA, 1998).

Grande quantidade dos derivados das metilxantinas, como a cafeína, apresentam capacidade em inibir a enzima fosfodiesterase, responsável pela degradação do mediador químico intracelular denominado adenosinomonofosfato (AMP_c). Dessa forma, a cafeína eleva a meia-vida do AMP_c intracelular, estimulando o aumento dos níveis de lipólise. É capaz de antagonizar às ações mediadas pelos receptores de adenosina A1. Esses receptores interagem com a adenosina, provocando uma

série de respostas fisiológicas no organismo, por impedir a interação da adenosina com seus receptores. A cafeína provoca o aumento na liberação de adrenalina, aumentando a lipólise, levando a elevação das secreções gástricas e diurese (ANGELUCCI, 2002., CÂNDIDO, 2001., GANONG, 1988., NEHLIG, 1994).

Além desses mecanismos de ação, a cafeína também demonstra ter efeitos sobre a atividade da bomba de sódio e potássio, dado que auxilia na regulação das taxas de concentração do potássio, tanto no meio extracelular quanto intracelular, mantendo as concentrações deste íon, elevadas ao nível intracelular e baixas no extracelular, o que contribui no retardamento da fadiga (CRAIG, 1996., LINDINGER, 1993).

Os mecanismos propostos para os efeitos farmacológicos e fisiológicos, induzidos por essas metilxantinas incluem: inibição da fosfodiesterase o que eleva o AMPc intracelular; efeitos diretos na concentração de cálcio intracelular; efeitos indiretos na concentração de cálcio via hiperpolarização da membrana celular; o desacoplamento do aumento do cálcio intracelular com os elementos da contração muscular e, por fim, pelo antagonismo aos receptores de adenosina. Outra ação em estudo seria a possibilidade da ativação e liberação de dois aminoácidos excitatórios, glutamato e o aspartato, que desempenham papéis fundamentais como neurotransmissores estimuladores do cérebro (BICALHO, 2002., BRODY, 1994., DELÚCIA, 1991., SALDANÃ, 1997).

Em relação ao SNC, a cafeína e a teofilina são potentes estimuladores. Tradicionalmente, os efeitos estimulantes mais potentes eram direcionados à cafeína, contudo sabe-se que a teofilina promove estimulação mais profunda e potencialmente mais perigosa ao SNC do que a outra metilxantina (LEHNINGER, 1995., MAHAN, 2003).

Dos 15-45 minutos após sua ingestão, a cafeína atua em nível fisiológico, atingindo o efeito máximo no SNC, entre 30 a 60 minutos. Sua ação pode atingir todos os tecidos, pois se distribui pelo organismo através da corrente sanguínea, sendo posteriormente degradada na forma de co-produtos e excretada pela urina. As pessoas que ingerem café ou outras bebidas que contenham cafeína, como mencionado anteriormente, demonstram menos sonolência e fluxo acelerado, entretanto as tarefas que envolvam coordenação muscular delicada e tempo apurado de capacidades aritméticas podem ser adversamente afetadas (BODINSKI, 2001., DEVLIN, 1997., McARDLLE, 1998).

O consumo desta substância por parte daqueles que sofrem de distúrbios do pânico tem seu uso desaconselhado, porque, após administrar baixas doses de cafeína, eles apresentaram concentrações plasmáticas de 8 mg/ml, aparentando ansiedade. Em doses moderadas, esta metilxantina provoca intensa sensação de ansiedade.

Mesmo pessoas com história de uso de leve para moderado de cafeína sofrem tensão, ansiedade e disforia após ingerirem 400 mg ou mais dessa substância (GILMAN, 1996., SPRIET, 1995).

Em geral, as metilxantinas influenciam os processos do sistema cardiovascular, desenvolvendo complexas ações, aparentando diversos resultados, dependendo da forma como essas substâncias foram ministradas ao indivíduo. Sua ação sobre os centros vagal e vasomotor (tronco cerebral) obtém respostas mais diretas dos tecidos vascular e cardíaco, através das mediações por parte das catecolaminas, e do sistema renina-angiotensina. Então, temos que ações da cafeína, e principalmente da teofilina, englobam uma gama de fatores circulatórios, podendo até mesmo não propiciar alterações evidentes em nível de corrente sanguínea. Para os que não são usuários freqüentes, quando submetidos a quantidades de cafeína entre 250 a 350 mg, podem produzir algum aumento na freqüência cardíaca e relativa elevação da pressão arterial sistólica e diastólica, mas, em geral, os consumidores regulares, não apresentam tais efeitos para as doses mencionadas (BRENELLI, 2003., MAHAN, 2003).

A cafeína tem a capacidade de exercer efeitos inotrópicos no sistema cardiovascular, prolongando e intensificando o estado ativo das fibras musculares, aumentando sua força e freqüência de contração, com resultante elevação do rendimento cardíaco e capacidade de trabalho, relacionados com o estímulo celular, principalmente pelo aumento da lipólise. Muitos estudos são contraditórios ao relacionarem o café/cafeína como co-fatores do risco de doenças coronarianas, embora se tenha evidências de que o consumo prolongado desta, e em altas doses, esteja relacionado com as coronariopatias; todavia este quadro necessita de maiores explorações no campo da pesquisa científica (BRENELLI, 2003., MAHAN, 2003., NAWROT, 2003., THEIN, 1995).

No que se refere aos processos metabólicos circundantes à cafeína, é absorvida prontamente depois de administrada e, após 30 minutos de ingerida, alcança o ápice de ação sobre o SNC. Das três metilxantinas aqui citadas, observa-se que a cafeína apresenta absorção mais acelerada, com suas concentrações plasmáticas elevadas ao ponto máximo em aproximadamente uma hora, nos casos de exposição oral e na ausência de alimento. Os níveis de absorção de cafeína são similares quando ingerida oralmente (como bebidas) na forma de cápsulas ou barras de chocolate, sendo, a taxa de absorção diretamente dependente do volume de ocupação gástrica (AGNOL, 2002., BAYNES, 2000., COTRAN, 2000).

Sua eliminação ocorre por metabolismo hepático através da citocromo oxidase P450. Esse sistema enzimático pode apresentar-se saturado, com elevados níveis da

cafeína e, assim, doses pequenas dessa substância podem levar a elevação da sua concentração sérica, sendo agora metabolizada através da desmetilação e oxidação na posição 8. A principal via de metabolização e excreção da cafeína com a qual os seres humanos estão envolvidos, refere-se à formação da paraxantina (1,7-dimetilxantina), o que conduz na formação dos principais metabólitos urinários a 1-metilxantina, o 1-ácido metilúrico e um derivado uracil acetilado. Vale ressaltar que fatores genéticos, a dieta, o uso de algumas drogas, sexo, peso corporal, estado de hidratação, consumo habitual de cafeína são variantes importantes a influenciar na quantidade de cafeína total excretada através da urina. Apesar da maior parte da metabolização da cafeína ocorrer no fígado, outros tecidos, como o cérebro e os rins, desempenham papel fundamental na síntese do citocromo oxidase P450 e conseqüentemente, no metabolismo da cafeína (MAHAN, 2003., OLIVEIRA, 1998., OZONE, 2002., THEIN, 1995).

Como produtos da excreção destas metilxantinas, temos a eliminação de menos que 5% de cafeína inalterada na urina; sendo ainda excretados pela saliva, esperma e leite materno, o que pode vir a relacionar-se com problemas de infertilidade masculina e ao desenvolvimento de fibrose cística no peito. A meia vida plasmática da cafeína varia entre cinco a sete horas (em indivíduos adultos e não fumantes); já para os que fazem uso do cigarro, a variação decai para até três horas. Os efeitos da medicação podem levar a um aumento da sobrevivência, como o uso de contraceptivos, acarretando em aproximadamente treze horas para a degradação de metade da dose de cafeína ingerida e mulheres no período gestacional podem levar cerca de vinte horas. Conforme demonstrado na **tabela 1**, a recomendação diária de cafeína aos adultos é de aproximadamente 250 mg (2 a 3 xícaras), sendo que a dose letal no adulto (a curto prazo) é de cerca de 75 mg/kg de peso de cafeína, as reações adversas (SNC e sistema circulatório) são observadas após a ingestão de 1 grama da substância (BODINSKI, 2001., COTRAN, 2000., NEHLIG, 1994).

Tabela 1. Dose/Efeito da Cafeína no Organismo

EFEITO	DOSE
Limiar	20 mg
Comum	50-250mg
Forte	Mais que 250-mg
Muito forte	400mg
LD50/ dose fatal	75 mg/Kg

Fonte: AGNOL, 2002

A cafeína consumida através das bebidas energéticas é um dos vários recursos ergogênicos, utilizada com a finalidade de potencialização do desempenho e resistência física. Apesar de promover sensação de bem-estar e melhor funcionabilidade, ao longo do dia, o organismo apresenta eficiência diminuída. Estudos recentes a têm apontado como poderoso agente modulador do desempenho físico em atividades de diferentes naturezas. Mesmo não apresentando qualquer valor nutricional, tem sido considerada um ergogênico natural, estando também numa ampla variedade de artigos alimentícios consumidos corriqueiramente, como demonstrado na **tabela 2**, onde se tem a quantidade de cafeína para cada 100 ml de diferentes bebidas ou infusões (AGNOL, 2002., BRENELLI, 2003., NAWROT, 2003).

Tabela 2. Níveis de Cafeína por Volume de 100 ml

MATERIAL ANALISADO	QUANTIDADE (mg/100ml)
Café (infusão)	40-120mg/100ml
Café descafeinado (infusão)	1-3mg/100ml
Chá em sachê	15-75mg por unidade
Chá preto	40-60mg/100ml
Chá mate	10-60mg/100ml
Chocolate	20mg/100ml
Chocolate em pó	2-7mg/100ml
Guaraná	2-20mg/100ml
Refrigerante à base de cola	10-15mg/100ml

Fonte: AGNOL, 2002

Quando ingerida em dosagens acima de 5 mg/kg, uma hora antes do exercício, a cafeína parece exercer efeitos ergogênicos. Essa ação dar-se-á principalmente através elevação da liberação das catecolaminas, ao aumento dos ácidos graxos livres no plasma com sua inevitável oxidação, resultando na economia do glicogênio muscular, retardando a fadiga, porém não promove esses efeitos para os ditos "consumidores habituais" (McARDLLE, 1998).

EDULCORANTES

Já com relação aos adoçantes artificiais ou edulcorantes, verificou-se que este termo se refere a qualquer substância dotada da capacidade de promover o sabor açucarado a um alimento qualquer. O Decreto número 55.871, de 20/03/1965, definiu, em seu artigo 4., alínea 8, *edulcorante* como sendo substância orgânica artificial, não glicídica, capaz de conferir sabor doce aos alimentos. A Resolução MERCOSUR/GMC número 83/93 definiu *edulcorante* como as substâncias diferentes dos açúcares que conferem sabor doce ao alimento. A Portaria número 25 da SNVS/MS de 04/04/1988 determinou que os produtos à base de edulcorantes, com ou sem adição de açúcar,

passem à denominação de *adoçantes dietéticos*, seja sob a forma sólida quanto em solução (CARDELLO, 2000., PEREIRA, 2001., SALLES, 1998., VIGGIANO, 2003).

Edulcorantes permitidos para o uso em alimentos e bebidas dietéticas são vários, mas cada um deles possui especificidades quanto à intensidade e persistência do gosto residual, características essas que determinam a aceitação ou não desses produtos por parte do consumidor. Entretanto, é necessário demandar-se relativa atenção ao fato de existirem diferenças em relação às repostas fisiológicas aos adoçantes artificiais, quando se compara ao uso da sacarose, por exemplo. Isso porque, os adoçantes não repõem energia, como a sacarose, pois não alcançam o mesmo tipo de resposta fisiológica, que são mediadas por neurotransmissores do SNC, tido no alcance da saciedade (CARDELLO, 2000., VIGGIANO, 2003).

Conforme o objetivo do presente trabalho, ao analisar os adoçantes aspartame e sacarina, verificou-se que o consumo destes, bem como de outros adoçantes não-nutritivos, deve ser realizado dentro dos limites recomendáveis de ingestão, ou seja, a quantidade máxima em que determinado aditivo alimentar possa ser consumido sem que venha acarretar efeitos adversos naqueles que dele fizerem uso (VIGGIANO, 2003).

Aspartame

Aspartame, sucedâneo do açúcar, promotor de intensa doçura, apresenta composição química N-L-aspartil-L-fenilalanina-1-metil. Éster descoberto acidentalmente em dezembro de 1965 pelo químico e pesquisador James Schlitter, da *GD Searle And Company*. É um pó branco, cristalino e possuidor de excelente solubilidade em água e álcool, mas insolúvel em óleos e gorduras. Pode ser sintetizado a partir do ácido aspártico e do éster metílico da fenilalanina, por vias químicas ou através de síntese enzimática (CARDELLO, 2000., DEVLIN, 1997., SALLES, 1998).

Entre os demais edulcorantes, as características do aspartame são as que mais se aproximam da sacarose, com poder de doçura 200 vezes maior a este dissacarídeo, em concentração de 10%. Na presença de alterações do pH e presença de outros aditivos alimentares, afeta-se a potencialidade do aspartame, bem como temperaturas mais elevadas. Este edulcorante, assim como a sacarose, têm a capacidade em fornecer 4 Kcal/g, entretanto, como é muito mais potente na questão de promover o sabor doce, a baixa quantidade com que é ingerido para obter-se o mesmo resultado, torna esse valor desprezível (BALDWIN, 1979., BODINSKI, 2001).

Após a ingestão, é rapidamente hidrolisado no intestino ao dipeptídeo L-aspartil-L-fenilalanina e a metanol;

o dipeptídeo desmetilado; através do sistema de transporte dos dipeptídeos, consegue entrar nos enterócitos, onde enzimas proteolíticas da mucosa completam as hidrólises (VIGGIANO, 2003., VITOLO, 2003).

O aspartame não promove alteração glicêmica, sendo, portanto, indicado para diabéticos. Ao referir-se à ingestão diária admitida, verifica-se o nível com que o aspartame, ou outro composto químico qualquer, possa ser consumido diariamente, com segurança, durante toda a vida, e, com base nas informações toxicológicas obtidas com animais, o Comitê Conjunto de Especialistas em Aditivos Alimentares da Organização Mundial da Saúde (JECFA/OMS) estabeleceu que o consumo diário para o aspartame aceitável é de 40 mg/Kg/dia, o que seria 10 gotas/Kg peso corpóreo (considerando as diferentes formas de acesso para obtenção do aspartame comercializado), valor esse também correspondente ao fornecido pelo FDA (SALLES, 2000., SILVA, 2002., VITOLO, 2003).

Antes da aprovação do consumo de aspartame, pelos sistemas de regulamentação, sua segurança e concentrações plasmáticas de seus componentes, em crianças e adultos saudáveis, assim como em indivíduos obesos e de pessoas com diabetes, consumidores habituais, foram exaustivamente avaliadas. Também foi verificada a segurança do consumo desta substância para aqueles indivíduos heterozigotos para fenilcetonúria (PKU) (BODINSKI, 2002).

A PKU, é uma doença autossômica recessiva, ou seja, homozigote para um defeito do gene que codifica a enzima hepática *hidroxilase da fenilalanina*. Por causa desse defeito, indivíduos fenilcetonúricos são incapazes de metabolizar normalmente a fenilalanina da alimentação, o que torna suas concentrações plasmáticas cerca de 20 a 50 vezes acima do normal. Normalmente a fenilalanina é oxidada e convertida em tirosina, através da ação da enzima citada acima; ao não ter a atuação desta, elevam-se as concentrações séricas de fenilalanina e também no líquido cefaloraquidiano, o que promove a origem de outros componentes, como os ácidos fenilpirúvico, fenilático e fenilacético, tóxicos ao sistema nervoso, particularmente ao encéfalo, levando à deficiência mental (BAYNES, 2000., LIMA, 1996., MARCO, 2002).

Em situações como a apresentada, impossibilita-se o uso do aspartame, entretanto a terapia dietética pobre em fenilalanina não previne a deterioração neurológica para esse tipo de distúrbio. Crianças que não receberam terapia dietética adequada são severamente retardadas (com QI médio de 40), enquanto que as crianças tratadas desde o nascimento possuem um QI normal para o funcionamento intelectual. Assim sendo, a prescrição dietoterápica aos indivíduos fenilcetonúricos consiste em reduzir-se ao mínimo o consumo de alimentos que apresentem o aminoácido

fenilalanina, evitando-se completamente o dipeptídeo formado a partir do éster metílico de fenilalanina e aspartato (aspartame), associadas, quando necessário, às formulações industrializadas isentas desse aminoácido (DEVLIN, 1997., LEHNINGER, 1995., MAHAN, 2003., MARCO, 2002).

Sacarina

A sacarina, cuja nomenclatura 1,1-dióxido de 1,2-benzisotiazol(2H)-ona, pertence à classificação dos adoçantes não calóricos. Descoberta em 1879, por Constantin Faheberg, nos Estados Unidos, foi o primeiro aditivo não calórico utilizado como substituto do açúcar. Apresenta elevado poder edulcorante, variando entre 300 a 500 vezes mais potente que a sacarose, contudo manifesta relativo sabor residual amargo (BERNAL, 2002., CARDELLO, 2000., OLIVEIRA, 1998).

A sacarina apresenta-se sob a forma de cristais brancos ou pó cristalino, é inodora e solúvel em água. Resiste tanto em baixas quanto em temperaturas mais elevadas, possibilitando - se o uso em processos variados, como a pasteurização, congelamento e cozimento, aplicando-a em categorias tais como: adoçantes de mesa; bebidas instantâneas; refrigerantes carbonatados; sucos; chá gelado; produtos lácteos; confeitaria e doces; embutidos e molhos; peixes e frutas em conserva (BERNAL, 2002).

É aprovada em mais de 90 países pelo Comitê Científico para Alimentos da Comissão Européia, pelo Comitê Conjunto de Especialistas em Aditivos Alimentares (JECFA) da FAO/OMS e ainda pela FDA (Estados Unidos). Sua ingestão diária aceitável é fixada em 5,0 mg/kg por peso corpóreo, para que assim seja garantido promover o mínimo de sabor residual (CARDELLO, 2000., CARPER, 1995., CUPPARI, 2003).

Após a ingestão da sacarina, como não é passível de participar dos processos de metabolização, cerca de 80% é absorvida e excretada de forma inalterada, em aproximadamente 24 horas. Como não é dotada da capacidade em fornecer calorias, não afeta os dentes, e também é satisfatória para diabéticos (OLIVEIRA, 1998).

Como conduta dietoterápica, comumente pacientes diabéticos são instruídos a restringir artigos alimentícios dotados da capacidade em contribuir na elevação da glicemia, o que muitas vezes favorece o aumento no consumo de triglicérides, propiciando o ganho de peso. Como tentativa para contornar situações como essa, orienta-se a adoção de adoçantes artificiais, como a aspartame e a sacarina, os quais são submetidos a rigorosos testes pelos fabricantes, bem como os demais aditivos químicos (CUPPARI, 2003., MAHAN, 2003., SHILS, 2003).

A principal medida quanto ao acompanhamento de

pacientes diabéticos dar-se-á com relação à manutenção dos níveis normais da glicemia, evitando a precipitação à hipoglicemia, promovendo, conseqüentemente, a prevenção de complicações relacionadas ao diabetes, tais como: nefropatias, retinopatia e neuropatia. Adoçantes alternativos não calóricos são meios viáveis para a manter sob controle os níveis séricos de glicose, contudo a utilização dos adoçantes artificiais deve ser limitada aos níveis seguros estabelecidos (BAYNES, 2000., CUPPARI, 2003., SHILS, 2003).

MUTAGÊNICOS, CARCINOGÊNICOS E TERATOGÊNICOS

Conforme a revisão bibliográfica realizada, temos que uma mutação pode ser definida como alteração permanente na estrutura do DNA. Pode afetar as células germinativas, sendo, portanto, transmitidas à prole, originando ou não, doenças de cunho hereditário. Já as mutações que surgem nas células somáticas não causam doenças de cunho hereditário, entretanto são importantes na gênese dos cânceres e algumas malformações, como será explicado posteriormente (COTRAN, 2000., LIMA, 1996., SANSEVERINO, 2001).

Além de ocorrerem espontaneamente, as mutações gênicas podem ser induzidas por uma gama de substâncias químicas, bem como outros "substratos" (mutagênicos, cancerígenos ou, ainda, denominados teratogênicos). Na prática, é impossível provar-se que uma mutação tenha gênese quanto à espontaneidade ou induzida por algum agente mutagênico, dado que mutações que são tidas de maneira espontânea, podem estar atreladas à influência de alguma substância de caráter mutagênico. Assim sendo, as ações exercidas pelas substâncias químicas na estrutura do DNA alteram freqüentemente, o significado da informação genética, se envolvem no favorecimento de rupturas cromossômicas (LIMA, 1996., SANSEVERINO, 2001., SHILS, 2003).

No entanto, apesar do elevado número de substâncias potencialmente mutagênicas, sabe-se muito pouco sobre o efeito delas no material genético. Mais de 25.000 substâncias com as quais o homem entra em contato diariamente, tais como a cafeína e os aditivos alimentares citados no presente trabalho, podem ser comprovada ou estão sob suspeita quanto a possibilidade de exercerem um papel mutagênico sobre os animais submetidos à experimentação científica. E, ainda, temos a ampla aceitação de que os fatores denominados dietéticos encontram-se arraigados aos processos envolventes na formação do câncer (BAYNES, 2000., LIMA, 1996., SHILS, 2003).

Na sociedade atual, a presença e o uso de agentes

químicos vêm sendo cada vez maiores. As ações nefastas que podem vir a originar numa população é algo muitas vezes negligenciado e abordado como um problema a ser resolvido. A problemática da atuação de mutágenos numa dada população, quando analisada, é verificada através de elementos como: número de indivíduos sujeitos ao agente; dose administrada; tempo de exposição, etc. Por isso, considerando os compostos químicos colocados continuamente à nossa disposição, recomenda-se que cada uma dessas substâncias sempre seja submetida a rigorosos testes quanto à sua capacidade cariogênica e mutagênica (BAYNES, 2000., SANSEVERINO, 2001).

Câncer, ou neoplasia, é o termo designado ao crescimento anormal de tecido, descoordenado com o tecido normal, persistindo mesmo após a cessação do estímulo que o iniciou. Temos que as mutações que levam à proliferação descontrolada das células cancerosas são resultados do rompimento dos controles da divisão celular normal, ou como uma redução da apoptose (morte celular). Cada câncer é originário de uma única célula que sofrerá algum tipo de mutação transmissível, permitindo o crescimento excessivo em comparação às demais células (SHILS, 2003).

Os agentes carcinogênicos químicos são substâncias presentes no ambiente, sejam elas naturais ou sintetizadas pelo homem, dotadas da capacidade de ligação com a estrutura de DNA causando-lhe mutações, ou ainda capazes de inibir enzimas relacionadas ao reparo do DNA. Esse processo pode ser subdividido em duas etapas: a representada pela exposição da célula a um agente carcinogênico qualquer, contudo apenas a exposição não é suficiente para a formação do tumor, necessitando-se, da promoção; *Na promoção*, os agentes promotores podem induzir ao câncer em células "iniciadas", através da proliferação das mesmas, contudo isoladamente não são capazes de fazê-lo. Seus efeitos são reversíveis, mas favorecem a instalação de novas alterações genéticas (MAHAN, 2003., TURNER, 2001).

Como o desenvolvimento do câncer se dá num espectro multifatorial, envolvendo muitas fases e múltiplas alterações genéticas, proporcionando danos ao DNA, adquire grande importância no âmbito da saúde pública; levando-se em conta ainda que os fatores carcinogênicos têm a capacidade de interação uns com os outros, elevando suas taxas de carcinogenicidade. Assim, deve-se trabalhar na tentativa de reduzir ao máximo a exposição do indivíduo aos carcinogênicos dos alimentos, tanto quanto possível, com a finalidade essencial de diminuir a presença de seus efeitos adversos (SHILS, 2003., TEDESCO, 2000).

Teratógenos são toda e qualquer substância, organismo, agente físico ou mesmo estado de deficiência, que se atuarem durante a vida embrionária e fetal, favorecem

o estabelecimento de alterações estruturais ou de função dos constituintes desta descendência, podendo culminar num aborto (SANSEVERINO, 2001., TEDESCO, 2000).

Detectou-se uma variedade de mecanismos de ação dos quais os agentes teratogênicos se utilizam para causar alterações embrio-fetais, contudo, dando prosseguimento ao objetivo deste trabalho, as situações de maior relevância se dão conforme o estágio de desenvolvimento do conceito, dado que, a depender da época em que este entre em contanto com algum agente capaz de modificar suas estruturas ou funções, as complicações provenientes desses casos vêm a ser de maior ou menor gravidade. O período mais crítico se dá terceira à oitava semana. Após esse intervalo, as alterações que mais se fazem presentes são em nível de SNC, pois este ainda permanece em fase de intensa diferenciação celular. Na relação dose/efeito, os resultados exibidos pelo conceito variam conforme a dose a qual tenha sido exposto a um agente qualquer; podem vir a não manifestar nenhum sintoma ou, também, demonstrar ter sofrido profundos danos estruturais e funcionais (LIMA, 1996., SANSEVERINO., TEDESCO, 2000).

Estudos epidemiológicos e laboratoriais comprovam a maior incidência de defeitos congênitos e malformações responsáveis pelo comprometimento intra-uterino. Isso graças à exposição materna aos agentes agressores, seja de que natureza for. Atualmente, sabe-se que a maioria dos agentes químicos atravessam sem grandes dificuldades através da membrana transplacentária, através de simples relação entre os gradientes de concentração, desde que haja as propriedades físico-químicas necessárias para transpor essa estrutura. E, conforme citado anteriormente, há uma dose limite, a partir da qual se iniciam os efeitos toxicológicos sobre a evolução embrio - fetal (BICALHO, 2002., SANTOS, 1998., SILVA, 2002).

Cafeína e Ação Mutagênica

Desde a inserção de compostos químicos em nosso cotidiano, muitos deles mutagênicos, com ações já definidas sobre a estrutura do DNA, a cafeína, de acordo com resultados obtidos em sistemas de teste *in vivo*, e uma substância que não induz a anomalias cromossômicas. No entanto, em cultura de linfócitos humanos, foi verificado que na sua presença, manifestaram-se rupturas cromossômicas, dado que ela inibe a síntese das purinas, determinando conseqüentemente, quebras e deficiências na molécula de DNA, devido à falta de bases cuja síntese é inibida. As condições culturais originaram significativos danos ao DNA dos linfócitos, que perderam sua capacidade reparadora na presença da cafeína (FERNANDES, 1998., TEDESCO, 2000).

A cafeína também tem a capacidade de atravessar a

barreira transplacentária, vindo a influenciar na frequência cardíaca e respiração fetal. Como neste período do desenvolvimento da criança há falta das enzimas necessárias para a desmetilação desta substância, vem influenciar negativamente no crescimento fetal (BICALHO, 2002., CNATTINGIUS, 2000).

Desde a década de 70, tem sido mobilizada demasiada importância a possíveis efeitos tóxicos da cafeína ao feto, resultando na diminuição do crescimento fetal, à prematuridade, a malformações. Considerando a ausência de estudos a longo prazo e de resultados mais precisos que verifiquem também a interação da cafeína com outros elementos, como cigarro e álcool, o FDA e o *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomendam às mulheres no período gestacional que diminuam ao máximo possível a ingestão desta substância e, na tentativa de se evitar a promoção de crises de cafeinismo, em pacientes já dependentes desta metilxantina, indica-se que a gestante não consuma mais do que duas xícaras de café diárias (CNATTINGIUS, 2000., MAHAN, 2003., VITOLLO, 2003).

Foram rastreadas publicações epidemiológicas de 1966 a 1995 sobre a associação entre cafeína e peso, ao nascer e na duração da gestação humana. Cada estudo foi tratado como categoria de uma variável e seu peso foi proporcional ao inverso de sua variância. Foram localizados vinte e seis estudos. Entre os vinte e dois estudos sobre peso ao nascer, onze foram sobre peso médio ao nascer, nove sobre baixo peso ao nascer (BPN) e quatro sobre retardo do crescimento intra-uterino (RCIU). O efeito agregado sobre o peso médio ao nascer mostrou uma redução estatisticamente significativa de 43 gramas entre os recém-nascidos de mães que consumiam maiores quantidades de cafeína. A análise agregada do efeito sobre BPN, RCIU e nascimentos pré-termos apresentou teste de homogeneidade estatisticamente significativo, indicando que uma estimativa combinada não seria confiável. A grande heterogeneidade da literatura disponível quanto ao efeito da cafeína sobre o BPN, RCIU e parto pré-termo não permite o cálculo confiável de estimativas agrupadas através de meta-análise. Torna-se necessária uma avaliação mais cuidadosa do consumo de cafeína durante a gestação em estudos futuros (CNATTINGIUS, 2000., SANTOS, 1998., TEDESCO, 2000).

Edulcorantes e Ação Mutagênica

O maior risco relativo ao uso dos edulcorantes reside no consumo indiscriminado destas substâncias, pois, conforme o senso comum, esses produtos não têm a capacidade de contribuir para a elevação do peso. Dentre os adoçantes artificiais mais utilizados pela população, temos o aspartame e a sacarina, no entanto a recomendação

de edulcorantes para gestantes deve estar embasada na relação custo/benefício quanto ao uso desses produtos (MAHAN, 2003., SANSEVERINO, 2001., TURNER, 2001).

Isso porque, conforme a Associação Americana de Dietética, em revisão, atribui que, quanto à sacarina, tem se mostrado fracamente carcinogênica, devendo, portanto, principalmente as gestantes restringir sua utilização, dada a capacidade desta substância em atravessar a membrana transplacentária, podendo permanecer nos tecidos fetais, graças ao lento processo de excreção o qual é submetida. Já com relação ao aspartame, é uma das substâncias que ultimamente mais vêm sendo citadas, no que diz respeito à sua segurança; isso porque, conforme os estudos do professor John Olney da Universidade de Saint Louis, houve significativo aumento na incidência nos casos relatados de tumores cerebrais e, neste estudo, ainda se comprovou que houve pequena redução na manifestações de tumores menos agressivos (astrocitomas). Em contrapartida, elevou-se a incidência de um tipo de neoplasia muito mais perigosa, em grande parte das vezes, terminal, denominado glioblastoma. Soma-se o fato de que o aspartame é formado também por fenilalanina, que manifesta excessiva aos níveis normais e, promove danos neurológicos para o feto. Neste caso, para que a quantidade deste aminoácido seja suficiente para gerar este quadro, a gestante teria que ingerir uma lata de refrigerante adoçada com aspartame, a cada oito minutos (OLNEY, 1996., SALLES, 1998., SHEPHARD, 1993., VITOLLO, 2003).

MATERIAIS E METODOLOGIA

Para a realização do projeto de iniciação científica "Os Agentes Mutagênicos da Nossa Alimentação", utilizaram-se recursos, como livros, artigos científicos e o material necessário para aplicação de um questionário, desenvolvido junto aos acadêmicos do curso de Nutrição, do Centro Universitário de Maringá (Cesumar).

"A priori", realizou-se extenso levantamento bibliográfico, embasado nas áreas biológicas, com ênfase na química e nutrição, onde se analisaram os conceitos até então ilustrados pela literatura, acerca dos agentes mutagênicos e das substâncias aqui escolhidas para exemplificação dos mesmos, como a cafeína, aspartame e sacarina, salientando, ainda, a interação com os processos metabólicos que desempenham junto ao organismo humano.

Fora a abordagem teórica, desenvolveu-se trabalho de campo, cuja finalidade é verificar a porcentagem dos alunos do curso de Nutrição que têm conhecimento sobre as questões levantadas neste trabalho, bem como da frequência no uso dos componentes analisados.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Conforme o levantamento empírico realizado, junto aos primeiros e segundos anos do Curso de Nutrição do Cesumar, os valores encontrados são apresentados nas seguintes tabelas:

Tabela 3. Distribuição dos indivíduos do curso de Nutrição, quanto ao sexo, CESUMAR-2004

SEXO	Nº DE ALUNOS	PERCENTUAL (%)
FEMININO	149	94,30
MASCULINO	9	5,70
TOTAL	158	100,00

Fonte: Curso de Nutrição, CESUMAR-2004.

De acordo com a tabela de distribuição dos alunos do curso de Nutrição, referente ao sexo, constata-se que 94,30 % do total são do sexo feminino e 5,70 % do sexo masculino.

Tabela 4. Distribuição dos indivíduos do curso de Nutrição, quanto a conhecer o termo agente mutagênico, CESUMAR-2004

CONHECE O TERMO MUTAGÊNICO	Nº DE ALUNOS	PERCENTUAL (%)
SIM	65	41,14
NÃO	93	58,86
TOTAL	158	100,00

Fonte: Curso de Nutrição, CESUMAR-2004.

De acordo com a tabela de distribuição dos alunos do curso de Nutrição, referente a conhecer o termo agente mutagênico, verifica-se que 41,14 % dos alunos sabem o significado deste termo e 58,86 % o desconhecem.

Tabela 5. Distribuição dos indivíduos do curso de Nutrição, quanto a conhecer o termo edulcorante, CESUMAR-2004

SABE SOBRE O TERMO EDULCORANTE	Nº DE ALUNOS	PERCENTUAL (%)
SIM	74	46,84
NÃO	84	53,16
TOTAL	158	100,00

Fonte: Curso de Nutrição, CESUMAR-2004.

De acordo com a tabela de distribuição dos alunos do curso de nutrição, referente a conhecer o termo edulcorante, verifica-se que 46,84 % dos alunos sabem o seu significado e 53,16 % o desconhecem.

Tabela 6. Distribuição dos indivíduos do curso de Nutrição, quanto a substituir o açúcar (sacarose) por sacarina e/ou aspartame, CESUMAR-2004

SUBSTITUIR AÇÚCAR POR ADOÇANTES	Nº DE ALUNOS	PERCENTUAL (%)
SIM	69	43,67
NÃO	89	56,32
TOTAL	158	100,00

Fonte: Curso de Nutrição, CESUMAR-2004.

De acordo com a tabela de distribuição dos alunos do curso de Nutrição, referente a substituírem o açúcar (sacarose) por adoçantes sintéticos (sacarina e/ou aspartame), verifica-se que 43,67 % dos alunos realizam esta substituição e 56,32 % não o fazem.

Tabela 7. Distribuição dos indivíduos do curso de Nutrição, quanto a frequência no uso dos adoçantes sintéticos, CESUMAR-2004

FREQÜÊNCIA	Nº DE ALUNOS	PERCENTUAL (%)
NUNCA	84	53,16
UMA VEZ/DIA	30	18,98
DUAS VEZES/DIA	20	12,65
TRÊS VEZES/DIA	8	5,06
+ DE TRÊS VEZES/DIA	16	10,12
TOTAL	158	100,00

Fonte: Curso de Nutrição, CESUMAR-2004.

De acordo com a tabela de distribuição dos alunos do curso de Nutrição, referente à frequência do uso dos adoçantes sintéticos, verifica-se que 53,16 % não fazem uso de edulcorantes, 18,98 % dos alunos consomem uma vez ao dia, 12,65 % consomem duas vezes ao dia, 5,06 % utilizam três vezes ao dia e 10,12 % utilizam adoçantes mais de três vezes ao dia.

Tabela 8. Distribuição dos indivíduos do curso de Nutrição, quanto a distribuição das idades, CESUMAR-2004

DISTRIBUIÇÃO DAS IDADES	Nº DE ALUNOS	PERCENTUAL (%)
17 a 25	138	87,00
26 a 34	16	10,00
35 a 43	04	3,00
TOTAL	158	100,00

Fonte: Curso de Nutrição, CESUMAR-2004

De acordo com a tabela de distribuição dos alunos do curso de Nutrição, 87,00 % dos alunos têm entre 17 a 25 anos, 10,00 % entre 26 a 34 anos e 3,00 % entre 35 a 43 anos.

Tabela 9. Distribuição dos indivíduos do curso de Nutrição, quanto o uso de alimentos ou bebidas que contenham cafeína, CESUMAR-2004

ALIMENTOS/BEBIDAS QUE CONTÊM CAFEÍNA	Nº DE ALUNOS	PERCENTUAL (%)
CAFÉ	134	84,81
CHÁ	94	59,49
GUARANÁ	100	63,29
CHOCOLATE	156	98,73
REFRIGERANTE À BASE DE COLA	132	83,54

Fonte: Curso de Nutrição, CESUMAR-2004

De acordo com a tabela de distribuição dos alunos do curso de Nutrição, em relação ao consumo de alimentos ou bebidas que contenham cafeína, verificou-se que, do total de 158 alunos, 84,81 % ingerem café (infusão), 59,49 % ingerem chá, 63,29 consomem guaraná, 98,73 % consomem chocolate e 83,54 % dos alunos ingerem refrigerante à base de cola.

Através do levantamento bibliográfico realizado, trabalhou-se com os conceitos e terminologias até então ilustradas sobre a temática analisada no presente trabalho (Os Componentes Químicos dos Alimentos e suas Respectivas Atuações sobre o Metabolismo Humano), bem como das substâncias escolhidas para a exemplificação da capacidade mutagênica, carcinogênica, ou mesmo teratogênica da cafeína, aspartame e sacarina.

Por meio da análise oriunda dos dados coletados através do questionário aplicado às turmas do 1º e 2º anos de Nutrição, verificou-se que 94,30% são do sexo feminino e que 5,70% são do sexo masculino, apresentando idades que variam entre 17 e 43 anos. Do total de alunos entrevistados, 58,86% não sabem dizer, mesmo que superficialmente, o que vem a ser um agente mutagênico e 53,16% desconhecem o significado do termo edulcorante, apesar de 43,67% do total terem por costume substituir o açúcar (sacarose) por adoçantes artificiais.

Através dos dados obtidos, comprova-se que na sociedade atual, o consumo de agentes químicos provenientes da alimentação vem sendo manifestado de maneira negligente, dado que, na maioria dos casos, as ações nefastas as quais possam proporcionar não são consideradas, ou nem mesmo são difundidas entre a população, de maneira geral.

CONCLUSÃO

Durante a investigação bibliográfica do tema central deste trabalho, os agentes mutagênicos, inicialmente enfrentou-se relativa dificuldade em encontrar artigos científicos mais recentes sobre o mesmo, contudo,

conforme o aprofundamento da revisão bibliográfica, a obtenção de informações mais concretas e fidedignas, são oriundas da literatura internacional.

Num momento inicial, caracterizaram os mecanismos e ações gerais de cada uma das substâncias analisadas (cafeína, aspartame e sacarina). Quanto à cafeína, o uso moderado é benéfico às atividades desenvolvidas corriqueiramente, entretanto, como ocorre com grande parte das substâncias, em demasia leva a efeitos adversos, como o chamado cafeinismo, manifestado em casos de súbita abstinência da substância em questão. A ação desta metilxantina é variada, com influência direta no SNC e cardiovascular, tendo ainda, comprovada atuação energética nas atividades físicas.

Com relação aos edulcorantes, não há maiores problemas quanto ao seu consumo, desde que o faça dentro dos padrões recomendados, salvo casos em que se esteja no período gestacional, onde a sacarina, bem como a cafeína, demonstraram-se teratogênicos, dada a capacidade em transpor a barreira transplacentária e influenciar negativamente no crescimento fetal, no caso da metilxantina. E do ponto de vista epidemiológico e experimental, não há evidências que o aspartame seja mutagênico, cancerígeno ou teratogênico.

Com o objetivo de identificar a proporção de pessoas que venham a consumir as substâncias já citadas, verificou-se a existência de uso indiscriminado desses componentes; isso porque, do total de pessoas entrevistadas, grande parte (58,86%) não souberam dizer o que viria a ser um agente mutagênico e 53,16% não têm conhecimento do que seja um edulcorante. Assim sendo, a ingestão das substâncias aqui analisadas é realizada de maneira que seus comensais não estejam cientes das ações e interações que possam manifestar com o organismo humano.

REFERÊNCIAS

- AGNOL, T. M. D.; CIERO, P. D. Bebidas ergogenéticas e seus componentes. *Nutrição em pauta*. São Paulo, Nº. 57, p. 75-79, 2002.
- ANGELUCCI, M. E. M.; STILES, G. L., DHALA, S. Effects of caffeine on learning and memory in rats tested in the morris water maze. *Braz. J. Méd. Biol. Res.* Vol. 35, p. 1201-1208, 2002.
- BALDWIN, R. E.; KORSCHGEN, B. M. Intensification of fruit flavors by aspartame. *J. Food Sci.* Vol. 44, p. 123-128, 1979.
- BAYNES, J.; DOMINICZAK, M. H. *Bioquímica médica*. 1ªed. São Paulo: Manole, 2000.
- BERNAL, C.; SUZUKI, T. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais. *Química nova*. Vol. 25, Nº. 5, p. 849-855, 2002.
- BICALHO, G. G.; FILHO, A. A. B. *Peso ao nascer e influência*

- do consumo de cafeína. *Revista de Saúde Pública*. Vol. 36, Nº. 2, p. 180-187. São Paulo, 2002.
- BODINSKI, L. H. *Dietoterapia, princípios e prática*. São Paulo: Atheneu, 2001.
- BRENELLI, E. C. S. Caffeine extraction from stimulating beverages: a new approach for a classic organic chemistry experiment. *Química Nova*. Vol. 26, Nº. 1. São Paulo, 2003.
- BRODY, T. M.; LARNER, J., MINNEMAN, K.P., NEU, H. C. *Farmacologia humana da molecular à célula*. 2ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.
- CÂNDIDO, L. M. ; CAMPOS, A. M. *Alimentos para fins especiais*. 1ªed. São Paulo, 2001.
- CARDELLO, H. M. A. B.; SILVA, A. M. A. P.; DAMÁSIO, M. H. *Análise descritiva quantitativa de edulcorantes em diferentes concentrações*. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*. São Paulo, Vol. 3., Nº.3, p. 318-328, 2000.
- CARPER, J. *Alimentos: o melhor remédio para a boa saúde*. 4ªed. Editora Campus, 1995.
- CNATTINGIUS, S.; VOGELS, G. D.; SILVA, C. F. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N. Engl J. Med*; p. 1839-1845, 2000.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. *Patologia estrutural e funcional*. 6ª ed. Rio de Janeiro: GK, 2000.
- CUPPARI, L. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar: nutrição clínica no adulto*. 1ªed. São Paulo: Manole, 2003.
- CRAIG, C.R.; STITZEL, R. E. *Farmacologia moderna*. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- DÂMASO, A. *Nutrição e exercício na prevenção de doenças*. 1ªed. São Paulo: Medsi, 2001.
- DELÚCIA, R.; WOOLFOLK, C. A.; WÜRZNER, H. P. *Farmacologia Integrada: fundamentos farmacológicos da terapêutica*. Vol. 2. São Paulo: Atheneu, 1991.
- DEVLIN, T. M. *Manual de bioquímica e correlações clínicas*. 4ªed. São Paulo: Editora Edgard Blücher, 1997.
- FERNANDES, O.; PORRES, C.; PANDEY, A. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod toxicol*. Vol. 12, p. 435-444, 1998.
- FETT, C. *Ciência da suplementação alimentar*. Rio de Janeiro: Sprint, 2000.
- GANONG, W. F. *Fisiologia Médica*. 17ª ed. Rio de Janeiro: Prentice – Hall do Brasil, 1988.
- GILMAN; ALVAREZ, D. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9ªed. Rio de Janeiro: Editora McGraw Hill, 1996.
- KOVAS, A. K., BURCKHALTER, J. H. *Química farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.
- LEHNINGER, A. L., NELSON, D. L. COX., M. M. *Princípios de bioquímica*. 2ªed. São Paulo: Sarvier, 1995.
- LIMA, C. P. *Genética humana*. 3ªed. São Paulo: Harbra, 1996.
- LIMA, D.R. *A cafeína e sua saúde*. Rio de Janeiro: Record, 1989.
- LINDINGER, M. I., GRAHAM, T. E., SPRIET, L. Caffeine attenuates the exercise-induced increase in plasma [K⁺] in humans. *Int. Appl. Physiol*. Vol.14, 1993.
- LONGO, E. N., NAVARRO, E. T. *Manual dietoterápico*. 2º ed. São Paulo: Artmed, 2001.
- MAHAN, L. K; STUMP, S.E. Krause: *Alimentos, nutrição e dietoterapia*. 9ªed. São Paulo: Editora ROCA, 2003.
- MARCO, D. *Terapia nutricional em fenilcetonúricos*. *Nutrição em pauta*. São Paulo, 2002.
- McARDLLE, W.D., KATCH, F. I., KATCH, V.L. *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- NAWROT, P.; MURILLO, B.; SOCCOL, C. R. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam*. Vol. 20, Nº. 1, p. 1-30, 2003.
- NEHLIG, A. & DERBY, G. Caffeine and sports activity: a review. *Int. J. Sports Med*. Vol.15, 1994.
- OLIVEIRA, J. E. D. D., MARCHINI, J. S. *Ciências nutricionais*. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 1998.
- OLNEY, J. W.; BAKKER, C. M. Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame? *Journal of Neurophatology and Experimental Neurology*. Vol. 55, Nº.11, p. 421-424, 1996.
- OZONE, S.; MENEZES, H. C.; OLSSON, O. Caffeine test in predicting flutamide-induced hepatic injury in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. Vol. 5, Nº. 2, p. 128-131, 2002.
- PEREIRA, A. V.; MAZZAFERA, P.; SAMANN, F. S. Determinação espectrofotométrica de aspartame em adoçantes por injeção em fluxo usando um reator em fase sólida contendo fosfato de zinco imobilizado. *Quím. Nova*. Vol. 23, Nº. 2, p. 167-172, 2001.
- RANG, H. P., DALE, M. M. *Farmacologia*. 3ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- RAVEN, P. H.; SANDBERG, G.; ROMEIRO, L. R. *Biologia vegetal*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- SALDAÑA, M. D. A.; CLIFFORD, M. N. Extração dos alcaloides: cafeína e trigonelina dos grãos de café com C supercrítico. *Ciênc. Tecnol. Aliment*. Vol.17, Nº. 4, 1997.
- SALLES, R. K.; ADAMS, M. R.; BAKKER, C. M. Uso de adoçantes durante a gravidez e ganho de peso gestacional. *J. bras. Ginecol*. Vol. 108, p. 247-254, 1998.
- SALLES, R.K.; LOMMEN, A.; MIDDELHOVEN, W. J. Aspartame: uma revisão. *Hig. Aliment*. Vol. 14, p. 34-36, 2000.
- SANSEVERINO, M. T. V., SPRITZER, D. T., FACCINI, L. S. *Manual de teratogênese*. 1ª ed. Porto Alegre: Editora Universitária/UFRGS, 2001.
- SANTOS, I. S.; BURR, T. J.; CAESAR, A. Consumo de cafeína e desfechos perinatais. *Caderno de Saúde Pública*. Vol. 14, Nº. 3, p. 523-530, 1998.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- SPRIET, L. L. Caffeine and performance. *Int. J. Sports Nutr*.

Vol.5, p. 84-99,1995.

SHEPHARD, S.E.; GONZÁLEZ, J. M.; BRESSANI, R. Mutagenic activity of peptides and the artificial sweetener aspartame after nitrosation, Food and Chemical Toxicology. Vol. 31, p. 323-329, 1993.

SHILS, M. E.; OLSON, J.A.; SHIKE, M.; ROSS, A.C. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9ªed. São Paulo: Manole, Vol. 2, 2003.

TEDESCO, J. J. A. A grávida: suas indagações e as dúvidas do obstetra. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.

THEIN, L. A.; CABEZAS, M. T.; FLORES, A. Ergogenic aids. Physiol. Appl. Ther. Vol. 75, p. 426-439,1995.

TURNER, S. D., The male rat carcinogens limonene and sodium saccharin are not mutagenic to male big blue rats. Mutagenesis. Vol. 14, Nº. 4, p. 329-332, 2001.

VIGGIANO, C. E. O produto dietético no Brasil e sua importância para indivíduos diabéticos. Revista Brasileira de Ciências da Saúde. Vol. 1., Nº.1, 2003.

VITOLLO, M. R. Nutrição: da gestação à adolescência. Rio de Janeiro: Reichmann & Afonso Editores, 2003.