

## **Aditivos em alimentos**

### *Food Additives*

**Marcelo V. Aun<sup>1</sup>, Cynthia Mafra<sup>1</sup>, Juliano C. Philippi<sup>1</sup>,  
Jorge Kalil<sup>2</sup>, Rosana C. Agondi<sup>3</sup>, Antônio A. Motta<sup>4</sup>**

#### **Resumo**

**Objetivo:** Rever as principais reações adversas aos aditivos presentes em alimentos publicadas nos últimos anos.

**Fontes dos dados:** Artigos originais indexados nos bancos de dados MEDLINE e LILACS de janeiro de 1979 a dezembro de 2010, nos idiomas português e inglês, e livros-textos selecionados.

**Síntese dos dados:** Esta revisão enfocou a definição, a classificação, a legislação, os mecanismos de ação e as principais manifestações clínicas aos aditivos.

**Conclusões:** Apesar de existir mais de três mil aditivos usados pelas indústrias de alimentação, farmacêutica e de cosméticos, poucos aditivos têm relevância médica e relacionados a reações adversas. Os artigos publicados na sua maioria são relatos de casos. Esta revisão chama a atenção da possibilidade de reações adversas aos aditivos alimentares, inclusive reações anafiláticas, e alguns aditivos podem ser comuns aos alimentos e medicamentos.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(5):177-186: Aditivos alimentares, reações adversas a aditivos, medicamentos, mecanismo de ação.*

#### **Abstract**

**Objective:** Review the main adverse reactions to food additives in foods published in recent years.

**Sources:** Original articles indexed in the databases MEDLINE and LILACS January 1979 to December 2010, Languages: Portuguese and English and selected textbooks.

**Data synthesis:** This review focused on the definition, classification, legislation, mechanisms of action, and the clinical manifestations additives.

**Conclusions:** Although there are more than three thousand additives used by the food, pharmaceutical and cosmetic industries, few additives have medical relevance and related adverse reactions. The articles published are mostly case reports. This review draws attention to the possibility of adverse reactions to food additives, including anaphylactic reactions, and some additives may be common to food and medicines.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(5):177-186: Food additive, adverse reactions to additives, drugs, mechanism of action.*

#### **Introdução**

Tão antigos quanto os humanos, os aditivos alimentares sempre estiveram presentes em nossa dieta. As antigas civilizações descobriram que é possível conservar carnes e peixes com sal (cloreto de sódio) e usar diversas ervas e temperos para melhorar o seu sabor. Já na época dos romanos, o enxofre era utilizado no preparo dos vinhos para sua melhor conservação. Os aditivos são utilizados há séculos, com diferentes finalidades, tais como aumentar o tempo de conservação, atribuir ou realçar algumas características próprias de alguns alimentos. Entretanto, com o advento da vida moderna, cada vez mais aditivos têm sido empregados. Atualmente é quase impossível encontrar um alimento sem aditivos. As indústrias dispõem de um grande número de

técnicas para conservação e aprimoramento de alimentos, que garantem a disponibilidade destes, além da inovação de produtos e adequação ao paladar das pessoas. O FDA (*Food and Drug Administration*) já autorizou nos Estados Unidos o uso de mais de 3.000 aditivos alimentares<sup>1</sup>.

No entanto, por se tratarem de substâncias químicas intencionalmente adicionadas aos alimentos, torna-se fundamental conhecer suas propriedades, de maneira a garantir seu uso adequado e seguro. Apesar de sua ampla utilização, são substâncias capazes de desencadear reações adversas como qualquer outra droga. Há uma controvérsia em relação à prevalência, manifestações clínicas e mecanismos de ação das reações provocadas pelos aditivos alimentares<sup>2</sup>.

1. Médico especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela ASBAI.

2. Professor titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina USP.

3. Médica assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia Hospital das Clínicas da FMUSP.

4. Médico assistente responsável pelo ambulatório de Dermatites Alérgicas do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia Hospital das Clínicas da FMUSP.

## Legislação

A portaria nº 540 - SVS/MS de 27 de outubro de 1997 publicada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) define o termo aditivo alimentar como "qualquer ingrediente adicionado intencionalmente aos alimentos, sem propósito de nutrir, com o objetivo de modificar as características físicas, químicas, biológicas ou sensoriais, durante a fabricação, processamento, preparo, tratamento, embalagem, acondicionamento, armazenagem, transporte ou manipulação de um alimento". Esta definição não inclui os contaminantes ou substâncias nutritivas que sejam incorporadas ao alimento para manter ou melhorar suas propriedades nutricionais<sup>3</sup>. Anteriormente conhecido como aditivo incidental, atualmente é denominado contaminante "qualquer substância indesejável presente no alimento como resultado das operações efetuadas no cultivo de vegetais, na criação de animais, nos tratamentos zoonosológicos ou fitos-sanitários, ou como resultado de contaminação ambiental ou de equipamentos utilizados na elaboração e/ou conservação do alimento". Um exemplo comum de contaminantes é o resíduo de agrotóxicos utilizados no combate as pragas e que permanecem nos vegetais.

Segundo a ANVISA, o emprego de aditivos justifica-se por razões tecnológicas, nutricionais ou sensoriais. A necessidade tecnológica do uso de um aditivo deve ser justificada sempre que proporcionar vantagens de ordem tecnológica e não quando estas possam ser alcançadas por operações de fabricação mais adequadas ou por maiores precauções de ordem higiênica ou operacional. O uso dos aditivos deve ser limitado a alimentos específicos, em condições específicas e ao menor nível para alcançar o efeito desejado em concentrações tais que sua ingestão diária não supere os valores de ingestão diária aceitável (IDA) recomendados. O processo de fabricação de alimentos deve seguir as Boas Práticas de Fabricação (BPFs) que são um conjunto de regras, normas e atitudes aplicadas ao manuseio de alimentos, para assegurar condições necessárias para atendimento do que reza a legislação em vigor. Um aditivo é considerado BPF quando possuir uma IDA "não especificada", o que significa que o uso está em quantidade suficiente para obter o efeito tecnológico necessário.

O INS (*International Numbering System*) ou Sistema Internacional de Numeração de Aditivos Alimentares foi elaborado pelo Comitê do Codex Alimentarius da Organização Mundial de Saúde (FAO/OMS) sobre Aditivos Alimentares e Contaminantes de Alimentos (CCFAC), estabelece um sistema numérico internacional de identificação dos aditivos alimentares nas listas de ingredientes como alternativas à declaração do nome específico do aditivo. No rótulo do produto, o aditivo deverá ser diferenciado dos ingredientes sendo indicado o nome do aditivo ou seu INS.

O INS não supõe uma aprovação toxicológica da substância pelo Codex. No Brasil este procedimento é realizado pelo Ministério da Saúde e fiscalizado pela ANVISA.

Antes de serem liberados para consumo, os aditivos alimentares são avaliados individualmente quanto a sua necessidade tecnológica, segurança e dependendo da natureza do aditivo, sua aprovação e incorporação à legislação específica

de alimentos poderão ocorrer com restrição de uso, ou seja, serão estabelecidos limites máximos ou de tolerância. Em 2001 foi publicado o regulamento técnico que aprova o uso de aditivos alimentares, estabelecendo suas funções e seus limites máximos para a categoria de preparações culinárias industriais. Caso não seja necessário estabelecer um limite de segurança, a quantidade de aditivo a ser utilizada pela indústria de alimentos será aquela suficiente para obter o efeito na função desejada<sup>3</sup> (Tabela 1).

## Classificação

Os aditivos alimentares são substâncias químicas que formam um grupo bastante heterogêneo de substâncias que se classificam, de acordo com sua função em: agentes conservantes (antioxidantes ou antimicrobianos), acidulantes, emulsificantes, estabilizantes, espessantes, umectantes, anti-umectantes, corantes, flavorizantes (realçadores de sabor) e adoçantes<sup>4</sup>. Alguns exemplos estão na Tabela 2<sup>5</sup>.

## Importância clínica e reações cruzadas

### Conservantes

Dentre os agentes conservantes antioxidantes encontram-se os sintéticos, tais como o BHA (butil-hidroxianisol) e BHT (butil-hidroxitolueno), ambos derivados do fenol e utilizados para conservação de alimentos ricos em gordura, além de alimentos secos, como os cereais. A intolerância ao BHA/BHT foi encontrada em pacientes com asma, rinite e urticária. Foi demonstrado que ambos podem atuar como fator desencadeante de exacerbação de urticária crônica. As reações cutâneas como dermatite de contato, vasculite urticariforme e urticária de contato foram relatadas em raros casos na literatura<sup>1</sup>.

O cloreto de sódio ou o sal de cozinha é provavelmente o exemplo mais antigo de conservante antimicrobiano. Também pertencem a este grupo os nitratos e nitritos, que atuam inibindo o crescimento da bactéria *Clostridium botulinum* em alimentos que contém carne crua. Algumas reações adversas têm sido relacionadas aos nitritos. Estuda-se o seu papel na urticária crônica e foi descrito um caso de anafilaxia após ingestão de nitritos. As reações adversas aos nitratos e nitritos aparentam ser raras<sup>6</sup>.

O termo sulfito é utilizado para descrever o dióxido de enxofre e outros sulfitos inorgânicos. Estes são utilizados para controlar o crescimento de microorganismos em diversos alimentos e bebidas fermentadas, tais como o vinho. Também agem como agente antioxidante em frutas e são amplamente utilizados na indústria farmacêutica, como antioxidante em medicamentos orais, parenterais, inalatórios e preparações oftálmicas. Podem desencadear crises de broncoespasmo em indivíduos sensibilizados e tem sido estudada sua relação com a ocorrência de urticária e angioedema<sup>7,8</sup>.

O ácido benzoico e o benzoato sódico apresentam atividade antimicrobiana e antibacteriana em alimentos e bebidas. São usados como agentes antimicrobianos em alimentos com pH baixo. Acredita-se que o ácido benzoico e seus derivados podem desencadear urticária, urticária de contato,

**Tabela 1** - Sistema internacional de numeração de aditivos alimentares: FAO/OMS/ANVISA\*

| <b>Aditivo</b>        | <b>CG</b> | <b>Exemplo</b>               | <b>INS</b> | <b>Definição</b>   |
|-----------------------|-----------|------------------------------|------------|--|
| Agente de massa       | AGC       | Polidextrose                 | 1200       | Substância que proporciona o aumento de volume e/ou da massa dos alimentos, sem contribuir significativamente para o valor energético do alimento                |
| Antiespumante         | AN ESP    | Alginato de cálcio           | 404        | Substância que previne ou reduz a formação de espuma   |
| Antiumectante         | AN AH     | Carbonato de cálcio          | 170i       | Substância capaz de reduzir as características higroscópicas dos alimentos e diminuir a tendência de adesão, umas às outras, das partículas individuais          |
| Antioxidante          | ANT       | ácido ascórbico              | 300        | Substância que retarda o aparecimento de alteração oxidativa no alimento   |
| Corante               | COL       | tartrazina                   | 102        | Substância que confere, intensifica ou restaura a cor de um alimento   |
| Conservante           | CONS      | Ácido acético                | 260        | Substância que impede ou retarda a alteração dos alimentos provocada por microrganismos ou enzimas   |
| Edulcorante           | EDU       | aspartame                    | 951        | Substância diferente dos açúcares que confere sabor doce ao alimento   |
| Espessante            | ESP       | Goma arábica                 | 414        | Substância que aumenta a viscosidade de um alimento  |
| Geleificante          | GEL       | Alginato de cálcio           | 404        | Substância que confere textura através da formação de um gel   |
| Estabilizante         | EST       | Citrato dissódico            | 331(ii)    | Substância que torna possível a manutenção de uma dispersão uniforme de duas ou mais substâncias imiscíveis em um alimento                                       |
| Aromatizante          | ARO       | Aromatizado artificialmente# |            | Substância ou mistura de substâncias com propriedades aromáticas e/ou sápidas, capazes de conferir ou reforçar o aroma e/ou sabor dos alimentos                  |
| Umectante             | HUM       | glicerina                    | 422        | Substância que protege os alimentos da perda de umidade em ambiente de baixa umidade relativa ou que facilita a dissolução de uma substância seca em meio aquoso |
| Regulador de acidez   | AC REG    | Bicarbonato de sódio         | 500(ii)    | Substância que altera ou controla a acidez ou alcalinidade dos alimentos   |
| Acidulante            | ACI       | ácido cítrico                | 330        | Substância que aumenta a acidez ou confere um sabor ácido aos alimentos  |
| Emulsificante         | EMU       | Sorbitol                     | 420        | Substância que torna possível a formação ou manutenção de uma mistura uniforme de duas ou mais fases imiscíveis no alimento                                      |
| Melhorador de farinha | FLO       | Lactato de cálcio            | 327        | Substância que, agregada à farinha, melhora sua qualidade tecnológica para os fins a que se destina  |
| Flavorizantes         | EXA       | Glutamato monossódico        | 621        | Substância que ressalta ou realça o sabor/aroma de um alimento   |
| Fermento químico      | RAI       | Ácido glucônico              | 574        | Substância ou mistura de substâncias que liberam gás e, desta maneira, aumentam o volume da massa  |
| Glaceante             | GLA       | Ácido esteárico              | 570(i)     | Substância que, quando aplicada na superfície externa de um alimento, confere uma aparência brilhante ou um revestimento protetor                                |
| Agente de firmeza     | FIR       | Gluconato de cálcio          | 578        | Substância que torna ou mantém os tecidos de frutas ou hortaliças firmes ou crocantes, ou interage com agentes geleificantes para produzir ou fortalecer um gel  |
| Sequestrante          | SEC       | Ácido cítrico                | 330        | Substância que forma complexos químicos com íons metálicos   |
| Estabilizante de cor  | EST COL   | Hidróxido de magnésio        | 528        | Substância que estabiliza, mantém ou intensifica a cor de um alimento  |
| Espumante             | FOA       | Metiletilcelulose            | 465        | Substância que possibilita a formação ou a manutenção de uma dispersão uniforme de uma fase gasosa em um alimento líquido ou sólido                              |

INS: *International Numbering System*; #Não é obrigatório informar a substância utilizada.

\* Fonte: ANVISA.

**Tabela 2** - Exemplos de aditivos, conforme a classificação<sup>5</sup>

| <b>Aditivo</b>                 | <b>Exemplos</b>   |
|--------------------------------|---|
| Antioxidantes                  | Butil hidroxianisol (BHA)<br>Butil hidroxitolueno (BHT)<br>Propil galato<br>Tocoferóis  |
| Estabilizantes                 | Ácido etilenodiaminatetracético (EDTA)<br>Gomas (carragenano, guar e outras)<br>Graxas  |
| Emulsificantes                 | Gomas (arábica, karaya, tragacanto)<br>Lecitina<br>Propilenoglicol  |
| Flavorizantes                  | Glutamato monossódico (MSG)   |
| Adoçantes artificiais          | Aspartame<br>Sacarina<br>Sucralose  |
| Adoçantes naturais             | Xarope de milho<br>Frutose<br>Glucose<br>Sucrose  |
| Conservantes e antimicrobianos | Benzoatos<br>Ácido cítrico<br>Nitratos e nitritos<br>Parabenos<br>Salicilatos<br>Ácido sórbico<br>Sulfitos  |
| Corantes                       | Azul: brilhante, índigo carmim, patente<br>Verde: clorofila, patente<br>Laranja: urucum (anato), amarelo-crepúsculo<br>Vermelho: alura, amaranto, carmim, eritrosina, ponceau<br>Amarelo: tartrazina, açafraão, quinolina, turmérico, curcumina |

dermatite de contato e, mais raramente, broncoespasmo e angioedema. Suspeitam-se da ocorrência de reações cruzadas em pessoas previamente sensibilizadas à aspirina, tartrazina e outras substâncias. Todavia, os trabalhos mais recentes não têm confirmado estas reações<sup>2</sup>.

Os conservantes são muito utilizados como conservantes em alimentos, bebidas, medicamentos e cosméticos. Há relatos de broncoespasmo, prurido, urticária, eczemas e angioedema como reações adversas aos parabenos. Foram descritos casos de eczema após provocação oral com benzoatos e parabenos. Pode haver reação cruzada entre os parabenos e moléculas que possuem o grupo amina na posição para (Grupo PABA) como a benzocaína, parafenilenodiamina e sulfonamidas<sup>9</sup>.

### **Acidulantes**

Os acidulantes são substâncias que aumentam a acidez ou conferem um sabor ácido aos alimentos e bebidas. Também influem na conservação microbiológica dos alimentos. Dentre os diversos acidulantes no processamento de alimentos são usados ácidos orgânicos tais como ácido cítrico e inorgânicos como ácido fosfórico e outros. São adicionados, também, os sais desses ácidos, principalmente os sais de sódio para controle de pH (acidez ativa) e do gosto, assim como outras propriedades desejáveis no produto manufaturado. Os ácidos utilizados em tecnologia alimentar podem ser encontrados *in natura*, obtidos a partir de certos processos de fermentações ou por sínteses. No primeiro caso, podemos citar o ácido cítrico e ácido tartárico, por fermentação são obtidos

os ácidos cítricos, láctico, acético e fumárico. Por meio de síntese, são fabricados os ácido málico, ácido acético e o ácido fosfórico<sup>10</sup>.

### **Emulsificantes**

Os emulsificantes são utilizados para manter uma dispersão uniforme de um líquido em outro, tal como óleo e água e assim torna possível a formação ou manutenção de uma mistura uniforme de duas ou mais fases imiscíveis no alimento. As lecitinas e os polisorbatos são muito usados principalmente nos chocolates, margarinas e alguns salgadinhos.

### **Estabilizantes**

Os estabilizantes são aditivos alimentares que asseguram as características físicas de emulsões e suspensões, sendo usualmente aplicados em conservas, doces, sobremesas, laticínios, sopas, caldos concentrados, panificação, massas, alimentos processados, biscoitos, sorvetes, achocolatados e sucos.

### **Espessantes**

Os espessantes são substâncias que aumentam a viscosidade de um alimento sem alterar significativamente suas outras propriedades, como por exemplo: agar-agar, pectina, Musgo-Irlandês, alginatos (algas), carragenano, gelatina, goma-arábica, etc. Os alimentos que podem conter espessantes são: geleias, gelatinas, sorvetes, pudins, maionese e leite achocolatado.

### **Umectantes**

Os umectantes mantêm a umidade dos alimentos, protegendo os alimentos da perda de umidade em ambiente de baixa umidade relativa ou que facilita a dissolução de uma substância seca em meio aquoso, por exemplo: glicerol, sorbitol, lactato de sódio, etc. São adicionados em balas, recheios de bolos e bolachas, chocolates, etc.

### **Antiumectantes**

Os antiumectantes são empregados nos alimentos que obrigatoriamente têm que ser mantidos secos, tais como o leite e temperos em pó. Estes são substâncias capazes de reduzir as características higroscópicas dos alimentos e diminuir a tendência de adesão, umas às outras, das partículas individuais, por exemplo: carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, silicato de cálcio, etc.

### **Corantes**

Os corantes podem ser naturais ou artificiais e segundo sua estrutura química podem ser azocorantes e não-azocorantes.

A tartrazina é um corante artificial pertencente ao grupo dos azocorantes ou azoicos, que são derivados pirazolônicos portadores do anel benzeno. Está relacionada à ocorrência de urticária, angioedema, ao agravamento do eczema atópico e possivelmente, da hiperreatividade brônquica em crianças asmáticas. No entanto, seu papel nessas doenças ainda não

é bem estabelecido. Acredita-se que, assim como as reações ao ácido benzoico, ocorram em casos bem mais raros e isolados do que se imaginava anteriormente. Há relatos de reações comuns com outros não azocorantes e com o ácido benzoico. Estuda-se uma possível reação cruzada em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalisílico ou antiinflamatórios não-hormonais, porém, esta questão ainda permanece controversa. Foi observado que indivíduos sensibilizados ao ácido acetilsalisílico, não tem um aumento na prevalência de reações adversas a tartrazina<sup>2,11,12</sup>.

Outros exemplos de azocorantes são o *ponceau* e o amarelo crepúsculo. Foi descrito um único caso de vasculite leucocitoclástica relacionada à ingestão de *ponceau*, confirmada através de provocação oral com 50 mg deste corante<sup>13</sup>.

O grupo dos não-azocorante inclui a eritrosina, o anato (urucum) e o carmim. O primeiro é um corante derivado do iodo, que pode desencadear lesões cutâneas de fotossensibilidade, eritrodermia e descamação. O anato é um pigmento amarelo natural extraído das sementes da árvore tropical *Bixa orellana* e tem sido associado a ocasionais casos de reação anafilática, além de urticária ou angioedema. O carmim é um corante vermelho, proveniente do inseto *Dactylopius coccus*, muito utilizado em cosméticos, alimentos e bebidas. Está relacionada a vários casos de anafilaxia, asma ocupacional, além de alguns casos de reações dermatológicas. O açafraão é outro corante amarelo extraído da flor *Crocus sativa* que é descrito como causador de anafilaxia num único paciente<sup>2,14-16</sup>.

### **Flavorizantes**

O primeiro flavorizante a ser vendido comercialmente foi amino-ácido L-glutâmico ou o glutamato monossódico, que vem sendo utilizado há séculos para proporcionar o sabor característico aos pratos orientais. Durante muito tempo foi associado à Síndrome do Restaurante Chinês, que se caracteriza por eritema facial, sudorese, opressão torácica e eventualmente náuseas e broncoespasmo. Acredita-se que ocorra *flushing* e cefaleia devido à atividade neuroexcitatória do glutamato monossódico nas terminações nervosas. Diversos estudos tentaram comprovar a existência desta síndrome através de provocação oral, porém não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo. Alguns pacientes apresentaram sintomas subjetivos após a ingestão de altas doses, em torno de três gramas. Suspeita-se que o glutamato monossódico seja um fator desencadeante de asma, porém os estudos são controversos e este mecanismo permanece indefinido<sup>16,17</sup>.

A baunilha e o bálsamo do Peru são exemplos de flavorizantes que podem provocar dermatite de contato ou agravar a dermatite atópica. Também o grupo das pimentas tem demonstrado capacidade de desencadear de diversas reações adversas e cada vez mais o seu potencial alergênico tem sido estudado<sup>2</sup>.

### **Adoçantes**

Os edulcorantes ou adoçantes têm por finalidade substituir o açúcar. A sacarina e o aspartame foram referidos

como causadores de urticária, enxaqueca e sintomas respiratórios, porém não houve comprovação nos trabalhos recentes. A sacarina é um derivado sulfonamídico que pode causar reações dermatológicas por reação cruzada com as sulfonamidas. O aspartame pode desencadear casos de pâncreasite granulomatosa. Os ciclamatos de sódio e potássio são capazes de produzir fotorreações. As reações adversas ao ciclamato estão relacionadas ao radical sulfa presente no ciclamato, por reação cruzada com grupos sulfa. Podem ocorrer principalmente alterações cutâneas como urticária, fotossensibilidade e eritema nodoso<sup>9,18,19</sup>.

A Tabela 3 exemplifica possíveis manifestações clínicas relacionadas aos aditivos alimentares.

Os aditivos alimentares são identificados de formas diferentes na Europa, EUA e Brasil. Por exemplo, no caso do corante tartrazina, na Europa utiliza-se "E102"; nos EUA, "yellow 5" e no Brasil, a letra C identifica os corantes, sendo CI corante natural e CII, artificial. A tartrazina no Brasil é identificada como CII/ tartrazina (Tabela 4).

### Reações adversas aos aditivos

Da mesma maneira que as reações a medicamentos, as reações adversas a aditivos alimentares, de forma geral, podem ser classificadas em previsíveis ou imprevisíveis. As reações adversas previsíveis ocorrem em pessoas normais e são subdivididas em: superdosagem; efeitos colaterais de expressão imediata ou tardia; efeitos indiretos ou secundários relacionados ao aditivo ou a doenças associadas; interações entre aditivos ou com medicamentos<sup>20</sup>.

As reações adversas imprevisíveis ocorrem em indivíduos susceptíveis e são subdivididas em: intolerância, reações idiossincrásicas, reações de hipersensibilidade ou alérgicas e reações pseudo-alérgicas. A maioria das reações que ocorrem com os aditivos são do tipo imprevisíveis e não IgE mediadas<sup>20</sup>.

### Mecanismos das reações adversas a aditivos

Os diferentes mecanismos fisiopatológicos possivelmente envolvidos nas reações alérgicas (imunológicas) ou na intolerância (não-imunológicas) a aditivos não são bem conhecidos e dificultam o entendimento dessas condições. As reações adversas a aditivos podem ser explicadas por efeitos farmacológicos, irritativos, tóxicos, imunológicos ou psicológicos.

A produção de IgE específica clinicamente relevante foi demonstrada a alguns aditivos de fontes naturais, tais como carmim, anato, açafraão e eritrosina. Esses aditivos contêm proteínas de peso molecular suficiente para ativar uma resposta imunológica.

Os aditivos sintéticos são, em geral, substâncias químicas simples e atuam como haptenos para induzir uma resposta IgE-mediada. O aumento da liberação de mediadores inflamatórios já foi descrito como secundário à exposição a aditivos em pacientes com história de reação adversa a estes<sup>2,21</sup>.

Di Lorenzo et al. descreveram o aumento da excreção urinária de histamina e leucotrieno E4 em pacientes com urticária crônica (UC) e intolerância a aditivos ou AAS em comparação com pessoas com UC sem hipersensibilidade a

**Tabela 3** - Possíveis sintomas relacionados aos aditivos alimentares\*

| Aparelho ou sistema | Sintomas  |
|---------------------|---|
| Dermatológico       | Angioedema, dermatite, eczema, prurido, urticária                   |
| Gastrointestinal    | Dor abdominal, diarreia, náusea, edema de língua ou laringe, vômito |
| Respiratório        | Exacerbação da asma, tosse, rinite                                  |
| Musculoesquelético  | Mialgia, fadiga, artralgia  |
| Neurológico         | Desordem de comportamento, cefaleia, neuropatia, parestesia         |
| Cardiovascular      | Arritmia, taquicardia, palpitações                                  |
| Outros              | Anafilaxia, lacrimejamento, tremores                                |

Modificado de Wilson et al.<sup>2</sup>

**Tabela 4** - Equivalência de nomenclatura

| Nome (exemplos) | Brasil          | EUA      | Europa |
|-----------------|-----------------|----------|--------|
| Tartrazina      | CII/ tartrazina | Yellow 5 | E 102  |
| Indigo          | CI/ indigo      | Blue 2   | E 132  |

essas substâncias<sup>22</sup>. Worm et al. estudaram pacientes com dermatite atópica (DA) e intolerância a aditivos e verificou um aumento da produção de sulfidoleucotrieno por leucócitos da presença de aditivos, principalmente tartrazina, benzoato e nitrito<sup>23</sup>.

### **Tartrazina**

O mecanismo das reações a tartrazina parece não ser IgE-mediado, mas não é completamente conhecido. Foi demonstrado um aumento da liberação de histamina tanto *in vitro* e quanto *in vivo* (mucosa gástrica) induzido por tartrazina em pacientes submetidos à provocação intragástrica<sup>24</sup>. Outro fator estudado foi a possível reatividade cruzada entre tartrazina e AAS. Suspeitou-se que essas substâncias causariam reações pelo mesmo mecanismo, mas não foi observada inibição das prostaglandinas com uso da tartrazina. Além disso, não se conseguiu demonstrar que as imunoglobulinas IgA, IgE e IgM medeiam as reações idiossincráticas a esse aditivo e ao AAS<sup>25</sup>. Sobre a indução de broncoespasmo com tartrazina, foi demonstrada uma provável ação da substância sobre receptores colinérgicos em porcos, e esse efeito foi bloqueado pela administração de atropina<sup>26</sup>.

Pestana et al. realizaram provocação oral com tartrazina em 26 pacientes atópicos. Estes autores não encontraram reações adversas diferentes daquelas observadas com o placebo<sup>27</sup>.

### **Benzoatos**

Poucos trabalhos foram publicados sobre os mecanismos de reação aos benzoatos. Em 1991, pesquisadores da Alemanha estudaram pacientes com asma, DA e UC, e verificaram um aumento da liberação de histamina e prostaglandinas da mucosa gástrica após a exposição ao benzoato de sódio, mas não houve diferença significativa entre os subgrupos de teste de provocação oral positivo ou negativo; o aumento de liberação de mediadores não foi encontrado no grupo controle<sup>28</sup>.

### **Antioxidantes**

Os antioxidantes alimentares BHA (hidroxianisol butilado) e BHT (hidroxitolueno butilado) foram descritos como indutores de urticária e dermatite eczematosa. Foram descritos quatro casos de dermatite eczematosa com teste de contato positivo para BHA e BHT; em dois desses pacientes ocorreu remissão após dieta de exclusão e exacerbação com nova exposição. No entanto, não se demonstrou até o momento a fisiopatologia de tais reações<sup>29</sup>.

### **Corantes naturais**

As reações IgE-mediadas foram descritas com carmim, anato e açafrão. Carmim já foi relatada diversas vezes como causa de asma ocupacional e a reação parece ser mediada por IgE. Alguns trabalhos demonstraram esse provável mecanismo de ação através de testes de puntura de leitura imediata e até de dosagem de IgE específica contra proteínas do inseto *Dactylopius coccus*, artrópode do qual se extrai a substância<sup>2,30-32</sup>.

O mecanismo IgE mediado também foi sugerido para a hipersensibilidade ao açafrão, corante natural extraído de uma planta encontrado também na forma de pólen<sup>33</sup>.

Há descrição também de reação anafilática a anato, inclusive com teste de puntura e pesquisa de IgE específica positiva por *Immunoblotting*, com controles normais negativos para os mesmos testes<sup>15</sup>.

### **Sulfitos**

Os termos sulfito e agente sulfitante referem-se a substâncias adicionadas aos alimentos e que liberam, após reação química, o radical dióxido de enxofre (SO<sup>2</sup>), íon sulfito (SO<sup>3-</sup>) ou íon bissulfito (HSO<sup>3-</sup>). Tais moléculas também são produzidas de forma endógena durante a degradação oxidativa dos aminoácidos cisteína e metionina.

O consumo estimado de sulfitos nos Estados Unidos é de 2 a 3 mg por dia quando avaliada a dieta domiciliar e de 25 a 200 mg quando avaliada a dieta em restaurantes<sup>7</sup>. Já no Brasil, onde a ingestão diária aceitável é de 0,7 mg/Kg de peso por dia, em recente estudo realizado em alunos do ensino médio o consumo foi de 3,8 mg por dia<sup>34</sup>.

Tanto os sulfitos endógenos quanto os exógenos são inativados através da enzima mitocondrial sulfito-oxidase que os transforma em sulfato (SO<sup>4</sup>), substância inativa e facilmente excretada pela urina<sup>35</sup>. A ausência ou diminuição da enzima sulfito-oxidase poderia explicar porque alguns indivíduos são mais intolerantes aos sulfitos que outros<sup>35</sup>.

O mecanismo pelo qual os sulfitos causam reações adversas ainda não é bem conhecido e as hipóteses ainda são controversas. Apesar de serem exceção, alguns casos de reação anafilática após ingestão de sulfito foram associados a testes cutâneos positivos e demonstração de transferência passiva da reação e sugerindo o potencial destes agentes em produzir reações IgE-mediadas e/ou desgranular mastócitos<sup>35</sup>.

A hipótese mais aceita na literatura é a de que o dióxido de enxofre gasoso produzido pelo contato dos agentes sulfitantes com o pH ácido do estômago pode ser inalado e produzir broncoconstrição através da indução de reflexo colinérgico no contato direto com as membranas traqueobrônquicas. Esta situação é particularmente importante nos indivíduos asmáticos com maior hiperreatividade brônquica<sup>29,35,36</sup>. Alguns estudos contribuem para esta hipótese mostrando a diminuição da broncoconstrição induzida por sulfitos através da administração de anticolinérgicos.

Outra hipótese levantada é que o dióxido de enxofre possa desencadear o reflexo colinérgico agindo de maneira indireta nas fibras nervosas. O que explicaria reações adversas não relacionadas às vias aéreas tais como diarreia, dor abdominal e cefaleia<sup>2,29</sup>.

### **Glutamato monossódico**

O glutamato monossódico é um sal derivado do aminoácido L-Glutâmico. O ácido L-Glutâmico é o principal constituinte das proteínas alimentares e ocupa um papel primordial no metabolismo dos aminoácidos em geral. Sendo assim, os aditivos não são a única fonte de glutamato<sup>18</sup>.

Estudos desenvolvidos em países industrializados estimam que a ingestão do glutamato monossódico esteja entre 0,3 a 1 g por pessoa por dia, podendo ser bem maior que isso dependendo da quantidade deste sal que compõe o alimento *in natura* e a preferência de paladar individual. Doses máximas de ingestão de l-glutamato na proporção de 16 g/kg de peso por dia são relatadas como seguras<sup>18</sup>.

Os principais relatos de efeitos adversos relacionados ao glutamato são agrupados na denominação de “Síndrome do Restaurante Chinês” (SRC). Neste texto abordaremos os mecanismos fisiopatogênicos destes sintomas. Apesar de não haver evidências de que esta síndrome exista e que seja realmente associada ao glutamato monossódico, existem no mínimo seis hipóteses para explicar sua fisiopatogenia: 1) *Estimulação de receptores periféricos* - baseada em experimentos que demonstraram a sensação de queimação com a injeção de glutamato monossódico no braço garroteado com torniquete axilar; 2) *Estimulação colinérgica* - o glutamato pode ser transformado em acetilcolina pelo ciclo do ácido tricarbóxico e drogas que afetam o mecanismo colinérgico podem modular os sintomas da SRC; 3) *Manifestação de irritação esofágica* - os sintomas da SRC são semelhantes aos sentidos pela dor referida da parte superior do esôfago. Os indivíduos susceptíveis parecem reagir mais à concentração que à dose. Além disso, o glutamato produz menos sintomas quando tomado em cápsulas; 4) *Hipernatremia* - a alta concentração de sódio encontrada na comida chinesa levaria a um aumento temporário nos níveis séricos de sódio com consequente desencadeamento dos sintomas; 5) *Deficiência de vitamina B6* - indivíduos que apresentaram a síndrome não reproduziram os sintomas com provocação após suplementação de vitamina B6; 6) *Intoxicação histamínica* - alguns alimentos servidos em restaurante chinês possuem níveis próximos aos níveis tóxicos estabelecidos pelo FDA<sup>37</sup>.

### Aditivos alimentares e reações cruzadas com drogas

Alguns aditivos alimentares podem apresentar reações cruzadas com algumas drogas, sendo os mais citados na literatura, os parabenos, a tartrazina e os benzoatos.

Os parabenos são conservantes utilizados em alimentos e medicamentos. Constituem exemplos o metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e benzoato de sódio. Quando ingeridos por indivíduos sensibilizados podem desencadear eczema, urticária, asma e angioedema.

A tartrazina, também conhecida como E102, é um pigmento sintético pertencente ao grupo funcional dos azo-compostos (compostos orgânicos que apresentam nitrogênio em sua estrutura química), e que proporciona a cor amarelo-limão se utilizada como corante alimentar, por exemplo. É derivada do creosoto mineral, e possui solubilidade na água e absorção máxima em solução aquosa de  $427 \pm 2$  nm<sup>38</sup>. Seu uso mais frequente se dá em condimentos (bala, goma de mascar, gelatina), como também em cosméticos e medicamentos.

Nos Estados Unidos e no Reino Unido, a tartrazina é muito utilizada em sua cor amarela, mas também é usada em combinação com os corantes E133 (Azul brilhante FCF) ou E142 (Verde S) para produzir vários tons de verde. O uso

da tartrazina é banido na Noruega, e já foi banido na Áustria e Alemanha, antes do Conselho Diretivo da Comunidade Europeia 94/36/EC ter revogado o seu banimento.

No Brasil, a tartrazina tem o seu uso restrito e regulado pela ANVISA, que estabelece normas para sua aplicação em medicamentos, os quais devem possuir mensagem alertando sobre possíveis reações alérgicas em pessoas sensíveis à tartrazina, como a asma, bronquite e urticária<sup>3,39</sup>. Entretanto, os estudos sobre os efeitos alérgicos da tartrazina ainda não são conclusivos, portanto, optou-se por não individualizá-la dos demais ingredientes nos rótulos de alimentos (como ocorre com o glúten e a fenilalanina), mas apenas registrá-la junto com os demais ingredientes<sup>40</sup>.

O benzoato de potássio é utilizado como conservante alimentício nos seguintes produtos: maionese, conservas salgadas – ao vinagre ou ao óleo, bolos pré-preparados, margarina, sorvetes, compotas, produtos a base de peixe, produtos lácteos não quentes, goma de mascar, mostarda e condimentos similares e alimentos dietéticos diversos. Além destes, alimentos ácidos e bebidas tais como sucos de frutas e concentrados líquidos de chá, (com ácido cítrico), bebidas gaseificadas (com presença de ácido carbônico), incluindo as águas minerais (embora alcalinas), refrigerantes (com ácido fosfórico) e pickles (vinagre) são preservados com benzoato de potássio. É aprovado para uso na maioria dos países incluindo Canadá, os EUA, e a União Europeia (U.E.), aonde ele é designado pelo número E E212. Na U.E., não é recomendado para consumo por crianças<sup>38</sup>.

Além da aplicação como aditivo alimentar de uso variado, é utilizado como lubrificante na fabricação de comprimidos e como inibidor de corrosão para água.

Muitos aditivos são comuns a alimentos e medicamentos, vide Tabela 5.

### Segurança e saúde

Em combinação com ácido ascórbico (vitamina C), os benzoatos de sódio ou potássio podem formar benzeno, um conhecido carcinogênico. Calor, luz e meia vida podem afetar a taxa na qual o benzeno é formado. O FDA estadunidense está frequentemente (como em março de 2006) realizando testes, mas o *Environmental Working Group* é chamado pelo FDA para publicar todos os testes realizados e usa sua autoridade para obrigar empresas a reformulações para evitar a combinação potencialmente formadora de benzeno<sup>3</sup>.

Benzoato de potássio (ou E212) foi recentemente descrito pela *Food Commission* (inglesa), através da campanha por “alimento mais seguro e saudável no Reino Unido”, como “medianamente irritante à pele, olhos e membranas mucosas”<sup>38</sup>.

### Anafilaxia e aditivos alimentares

Vários casos de anafilaxia por aditivos alimentares foram descritos na literatura médica. O primeiro caso de anafilaxia após ingestão de metabissulfito de sódio foi relatado em 1976 por Prenner e Stevens, num paciente que havia se alimentado de salada de um restaurante<sup>36</sup>.



**Tabela 5** - Aditivos comuns a alimentos e medicamentos

| Aditivo             | Alimento                         | Medicamento   | Reação cruzada |
|---------------------|----------------------------------|---|----------------|
| Aspartame           | Adoçante                         | Adoçante  | Sulfa          |
| Sulfito             | Vinho                            | Adrenalina (ampola)                                       | ?              |
| Ácido benzoico      | Refrigerante e sucos artificiais | Grupo PABA (benzocaína, parafenilenodiamina, sulfonamida) | Sim            |
| Ácido acético       | Vinagre                          | Pancurônio  | ?              |
| Lecitina            | Margarinas                       | Xarope  | ?              |
| Citrato dissódico   | Sorvetes, sopas                  | Budesonida (nebulização)                                  | ?              |
| Carragenano         | Sorvete, gelatina                | Contraste baritado  | Sim            |
| Gelatina (animal)   | Pudim                            | Vacina  | Sim            |
| Carbonato de cálcio | Leite em pó                      | Obstipante  | ?              |
| Tartrazina          | Refrigerantes, sucos artificiais | Drágeas e xaropes   | Sim            |

A exigência das autoridades e dos consumidores levou a substituição de muitos aditivos alimentares artificiais por aditivos naturais, que são aditivos derivados de plantas, insetos e produtos animais. Como a maioria das alergias mediadas por IgE é causada por proteínas de outros organismos vivos, esta mudança para aditivos naturais está associada ao potencial para anafilaxia como descrito, por exemplo, com anato (urucum), carmim, psyllium e goma de guar. Estes relatos na literatura demonstraram a detecção de IgE específica através de teste de puntura, teste de Prausnitz-Kustner, *immunoblotting* e teste de ativação do basófilo<sup>2,43</sup>.

Alguns aditivos alimentares que foram associados à anafilaxia são:<sup>2,36,44,45</sup>

1. Anato, um corante amarelo utilizado para colorir vários alimentos incluindo cereais, queijo, sorvete, margarina, óleo e bebidas, é produzido da casca da fruta da árvore do anato (*Bixa orellana*).
2. Carmim, um corante vermelho derivado de corpo ressecado de fêmea do inseto *Dactylopius coccus*, é utilizado em doces, sorvetes, biscoito, massa, xarope, licor, vinagre, queijo, manteiga, presunto e caviar.
3. Carragenano, um polissacarídeo gelatinoso derivado de alga marinha, é utilizado como espessante e estabilizante e implicado na anafilaxia por contraste baritado.
4. Outros também descritos são eritritol, goma de guar, pectina e psyllium.

O tratamento primário da anafilaxia é a utilização da adrenalina, contudo, a preparação comercial da adrenalina contém metabissulfito. Entretanto, mesmo nos pacientes sensíveis aos sulfitos, o benefício da utilização da adrenalina, numa emergência, é superior ao risco da exposição ao sulfito presente na adrenalina<sup>46</sup>. Portanto, mesmo nos pacientes com reação adversa aos sulfitos, a adrenalina deve ser utilizada no caso de anafilaxia.

## Referências

1. Foulke JE. A fresh look at food preservatives U.S. Food and Drug Administration - FDA, October 1993. Disponível em: <http://vm.efsa.fda.gov/~dms/efafus.html>.
2. Wilson BG, Bahna SL. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:499-507.
3. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Portaria 540. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/>
4. Schvastsman S. Aditivos alimentares. *Pediatr* 1982;4:202-10.
5. Randhawa S, Bahna SL. Hypersensitivity reactions to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:278-83.
6. Hawkins CA, Katelaris CH. Nitrate anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:74.
7. Mathinson DA, Stevenson DD, Simon RA. Precipitating factors in asthma aspirin, sulfites and other drugs and chemicals. *Chest* 1985;87:50-4.
8. Papazian R. Sulfites: Safe for most, dangerous for some. U.S. Food and Drug Administration. FDA Consumer. December 1996.
9. Bush RK, Bush RK, Taylor SL, Hefle SL. Adverse reactions to food and drugs additives. In: Adkinson jr NF, Winginser JW, Busse WW, Bochner BS, et al. *Middleton's - Allergy, Principles and Practice* 6th ed. Philadelphia: Mosby Company, 2004. p.1645-63.
10. Wikipedia. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/acidulante>.
11. Nettis E, Colanardi M, Ferrannini A, Tursi A. Suspected tartrazine-induced acute urticaria/angioedema is only rarely reproducible by oral rechallenge. *Clin Exp Allergy* 2003;33(12):1725-9.
12. Warrington RJ, Sauder PJ, MacPhillips S. Cell-mediated immune responses to artificial food additives in chronic urticaria. *Clin Allergy* 1986;16(6):527-33.
13. Veien NK, Krogdahl A. Cutaneous vasculitis induced by food additives. *Acta Derm Venereol* 1991;71:73.
14. Ortolani C, Bruijnzeel-koomen C, Bengtsson U. Controversial aspects of adverse reactions to food. *Allergy* 1999;54:27-45.
15. Nish WA, Whisman BA, Goetz DW. Anaphylaxis to annatto dye: case report. *Ann Allergy* 1991;66:129.

16. Burge PS, O'Brien IM, Harries MG. Occupational asthma due to inhaled carmine. *Clin Allergy* 1979;9:185.
17. FDA and Monosodium Glutamate (MSG). U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration (FDA) Background August 31, 1995. Disponível em: <http://vm.efsan.fda.gov/~dms/eafus.html>.
18. Beyreuther K, Biesalski H, Fernstrom JD, Grimm P, Hammes WP, Heinemann U, et al. Consensus meeting: monosodium glutamate – an update. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:304-13.
19. Emerson F, Mendes KAP. Reações adversas a aditivos usados em alimentos e medicamentos. In: Rios JBM, Carvalho LP, Martins ER, et al. *Alergia Clínica - Diagnóstico e Tratamento*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2007. p.579-88.
20. Ditto AM. Drug Allergy. In: *Patterson's Allergic diseases 6ª ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.295-334.
21. Wüthrich B. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy* 1993;71(4):379-84.
22. Di Lorenzo G, Pacor ML, Vignola AM, Profita M, Esposito-Pellitteri M, Biasi D, et al. Urinary metabolites of histamine and leukotrienes before and after placebo-controlled challenge with ASA and food additives in chronic urticaria patients. *Allergy* 2002;57(12):1180-6.
23. Worm M, Vieth W, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. *Clin Exp Allergy* 2001;31(2):265-73.
24. Schausbschläger W, Ruschmeyer J, Zabel P, Schlaak M. Intra-gastric provocation and antigen-induced in vitro histamine liberation by the food additive E 102. *Immun Infekt* 1988;16(3):118-9.
25. MacCara ME. Tartrazine: a potentially hazardous dye in Canadian drugs. *CMAJ* 1982;15(126):910-4.
26. Hutchinson AP, Carrick B, Miller K, Nicklin S. Tartrazine. *Toxicol Lett* 1992;60(2):165-73.
27. Pestana S, Moreira M, Olej B. Safety of ingestion of yellow tartrazine by double-blind placebo controlled challenge in 26 atopic adults. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38(3):142-6.
28. Schausbschläger W, Becker WM, Schade U, Zabel P, Schlaak M. Release of mediators from human gastric mucosa and blood in adverse reactions to benzoate. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;96(2):97-101.
29. Simon RA. Food and Drug Additives. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15(3):489-524.
30. Tabar-Puuroy AI, Alvarez-Puebla MJ, Acero-Sainz S. Carmine (E 120)-induced occupational asthma revisited. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):415-9.
31. Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res* 2001;43:195-216.
32. Quirce S, Cuevas M, Olaguibel JM, Tabar AI. Occupational asthma and immunologic responses induced by inhaled carmine among employees at a factory making natural dyes. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(1 Pt 1):44-52.
33. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollenosis: An update from the molecular point of view. *Allergy* 2006;61(4):461-76.
34. Popolim WD. Estimativa da ingestão de sulfitos por escolares pela análise qualitativa da dieta. São Paulo (Tese de mestrado). São Paulo (São Paulo): Universidade de São Paulo; 2004.
35. Machado RMD, Toledo MCF, Vicente E. Sulfitos em alimentos. *Braz J Food Technol* 2006;9:265-75.
36. Yang WH, Purchase ECR. Adverse reactions to sulfites. *CMAJ* 1985;133:865-7.
37. Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, et al. Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *J. Nutr* 2000;130(4S):1058-62.
38. Wikipedia. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Tartrazina>
39. Polônio MLP, Peres F. Consumo de aditivos alimentares e efeitos à saúde: desafios para a saúde pública brasileira. *Cad Saude Publica* 2009;25(8):1653-66.
40. Food and Drug Administration (FDA). Disponível em: <http://vm.efsan.fda.gov/~dms/eafus.html>.
41. Ebo DG, Ingelbrecht S, Bridts CH, Stevens WJ. Allergy for cheese: evidence for an IgE-mediated reaction from the natural annatto. *Allergy* 2009;64(10):1558-60.
42. Tarlo SM, Dolovich J, Listgarten C. Anaphylaxis to carrageenan: A pseudo-latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:933-6.
43. Simon RA, Sicherer SH, Feldweg AM. Allergic and asthmatic reactions to food additives. *UpToDate* – January 2011. Disponível em: [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com).
44. Vally H, Misso NLA, Madan V. Clinical effects of sulphite additives. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1643-51.

Correspondência:  
 Antônio Abílio Motta  
 Email: [abiliomotta@uol.com.br](mailto:abiliomotta@uol.com.br)