

## MUTAGENICIDADE E ANTIMUTAGENICIDADE DOS PRINCIPAIS CORANTES PARA ALIMENTOS

### MUTAGENICITY AND ANTIMUTAGENICITY OF THE MAIN FOOD COLORINGS

Lusânia Maria Gregg ANTUNES<sup>1</sup>  
Maria Cristina Paiva ARAÚJO<sup>2</sup>

#### RESUMO

Muitos compostos presentes nos alimentos, tanto naturalmente, como adicionados ou produzidos durante o processamento, já foram testados quanto à mutagenicidade ou antimutagenicidade em diferentes sistemas experimentais. O grande número de corantes para alimentos, naturais ou sintéticos, tem levado os pesquisadores a avaliar a mutagenicidade e/ou antimutagenicidade desses compostos. Alguns corantes sintéticos apresentaram potencial mutagênico e seu uso foi proibido em alguns países. Muitos corantes naturais testados apresentaram potencial antimutagênico em pelo menos um sistema-teste, entretanto, isto não quer dizer que os corantes naturais são inócuos. O corante natural curcumina, por exemplo, apresentou potencial antimutagênico nos testes *in vivo* e foi mutagênico nos testes *in vitro*. Este paradoxo ressalta a importância de uma avaliação criteriosa e ampla na avaliação da possível atividade mutagênica e/ou antimutagênica dos corantes.

**Termos de indexação:** mutagênese, antimutagênicos, corantes de alimentos.

#### ABSTRACT

Many compounds present in foods, whether natural or added or produced during processing, have already been tested for mutagenicity or antimutagenicity in different experimental systems. The great number of food colorings available, both natural and synthetic, has led researchers to assess the mutagenicity and/or antimutagenicity of these compounds. Some synthetic colorings have mutagenic potential and their use has been forbidden in some countries. Many natural colorings tested have antimutagenic potential in at least one test system, but this does not mean that natural dyes are innocuous. The natural coloring curcumin, for example, showed antimutagenic potential in *in vivo* tests but was mutagenic in *in vitro* tests. This paradox emphasizes the importance of careful assessment and wide investigation into the possible mutagenic and/or antimutagenic activity of food colorings.

**Index terms:** mutagenesis, antimutagenic agents, food coloring agents.

#### INTRODUÇÃO

A ingestão de alimentos é uma das principais vias de exposição do homem à diferentes compostos, visto que

uma mistura complexa de agentes químicos é encontrada na dieta. Algumas das substâncias presentes nos alimentos podem ter efeitos mutagênicos e/ou carcinogênicos; isto é, podem induzir mutações no *Deoxyribonucleic Acid*

---

<sup>(1)</sup> Laboratório de Bromatologia e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Avenida do Café, s/n, 14040-903, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: L.M.G. ANTUNES. E-mail: lugreggi@gly.fcfrp.usp.br

<sup>(2)</sup> Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco.

(DNA) e/ou podem favorecer o desenvolvimento de tumores enquanto outras podem atenuar ou anular estes efeitos. Várias pesquisas científicas têm ressaltado a importância da dieta para o risco de desenvolvimento do câncer.

Muitos compostos presentes nos alimentos, tanto naturalmente, como adicionados ou produzidos durante o processamento, já foram testados quanto à

mutagenicidade ou antimutagenicidade em diferentes sistemas experimentais (Tabela 1). Acredita-se que cerca de um terço de todos os cânceres humanos possam estar relacionados com o hábito alimentar (Ames, 1983; Renner, 1990). Por outro lado, tem sido observado que a dieta rica em frutas e legumes está associada à redução do risco de câncer (Block, 1992).

**Tabela 1.** Exemplos de estudos de compostos mutagênicos e antimutagênicos encontrados em alimentos.

Composto mutagênico	Ocorrência	Sistema Teste*	Referências
Aflatoxina B1	Produzido	1; 9	Waters <i>et al.</i> (1996)
Aminas Aromáticas	Produzido	9; 11	Aeschbacher & Turesky (1991)
Benzo[a]pireno	Produzido	1; 9	Waters <i>et al.</i> (1996)
Bromato de Potássio	Aditivo	3	Awogi <i>et al.</i> (1992)
Caramelo	Aditivo	9	Adams <i>et al.</i> (1992)
Caféina	Natural	11	Pincheira & López-Sáez (1991)
Isotiocianatos	Produzido	10	Musk <i>et al.</i> (1995)
Pimenta preta	Aditivo	4; 12	Madrigal-Bujaidar <i>et al.</i> (1997)
Composto antimutagênico	Ocorrência	Sistema Teste*	Referências
Ácido Ascórbico	Natural	3; 11	Anderson <i>et al.</i> (1995)
Ácidos Graxos Insaturados	Natural	9	Sasaki <i>et al.</i> (1994)
Butil-hidroxitolueno (BHT)	Aditivo	9	Grillo & Dulout (1997)
Clorofila e Clorofilina	Natural	1; 2; 7; 9	Sarkar <i>et al.</i> (1994)
Extrato de alho	Natural	2	Choudhury <i>et al.</i> (1997)
Fibras vegetais	Natural	1	Kada <i>et al.</i> (1984)
Flavonóides	Natural	2	Shimoi <i>et al.</i> (1996)
$\alpha$ -Tocoferol	Natural	3; 11	Anderson <i>et al.</i> (1995)
Vanilina	Aditivo	7; 8	Keshava <i>et al.</i> (1998)

\*1 = Teste de Ames; 2 = Camundongos (aberração cromossômica); 3 = Camundongos (micronúcleo); 4 = Camundongos (*Sister Chromatid Exchange*, SCE); 5 = Ratos (aberração cromossômica); 6 = Ratos (SCE); 7 = Células V79 de *hamster* Chinês (aberração cromossômica); 8 = Células V79 de *hamster* Chinês (micronúcleo); 9 = Células CHO (aberração cromossômica); 10 = Células CHO (SCE); 11 = Linfócitos *in vitro* (aberração cromossômica); 12 = Linfócitos *in vitro* (SCE)

Devido à atribuição de critérios mais rigorosos na avaliação dos componentes da dieta e ao desenvolvimento de novas metodologias, cada vez mais são encontrados agentes mutagênicos e/ou carcinogênicos presentes nos alimentos. Evitar totalmente seu consumo seria, teoricamente, possível, mas na prática é difícil devido à sua quantidade e variedade. A quercetina e o benzil-isotiocianato são exemplos de compostos naturais mutagênicos presentes em alimentos (Gaspar *et al.*, 1993; Musk *et al.*, 1995). Diversos aditivos para alimentos, tais como aspartame (Shephard *et al.*, 1993) e bromato de potássio (Awogi *et al.*, 1992), têm apresentado efeitos mutagênicos em diferentes sistemas experimentais. Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, como o benzo[a]pireno e as nitrosaminas, são exemplos de compostos mutagênicos e carcinogênicos, formados durante o cozimento de carnes, peixes e gorduras (Skog *et al.*, 1998).

Se, por um lado, encontramos na dieta uma mistura complexa de compostos que apresentam atividade

mutagênica e/ou carcinogênica, por outro, a dieta também pode incluir compostos que impedem ou inibem a ocorrência destes processos. Após a observação inicial de efeitos antimutagênicos de certos vegetais, vários compostos têm sido isolados de plantas e testados quanto à ação protetora sobre lesões induzidas no DNA (Kada *et al.*, 1978). O termo agente "antimutagênico" foi usado originalmente por Novick e Szilard em 1952 para descrever os agentes que reduzem a frequência de mutação espontânea ou induzida, independente do mecanismo envolvido (Von Borstel *et al.*, 1996).

Os estudos com os agentes antimutagênicos foram iniciados nos anos cinqüentas, porém recentemente é que o interesse de diversos grupos de pesquisa, distribuídos por todo o mundo, têm se concentrado na identificação de agentes antimutagênicos, principalmente os de origem natural. A identificação de agentes antimutagênicos e/ou anticarcinogênicos em alimentos é indispensável e extremamente importante na busca de estratégias para a

prevenção do câncer, por meio de modificações do hábito alimentar (Wargovich, 1997).

### Mecanismo de ação dos agentes antimutagênicos

Os mecanismos de ação dos agentes antimutagênicos foram classificados em dois processos maiores, denominados desmutagênese e bio-antimutagênese. Na desmutagênese, os agentes protetores, ou antimutagênicos, atuam diretamente sobre os compostos que induzem mutações no DNA, inativando-os química ou enzimaticamente, inibindo a ativação metabólica de pró-mutagênicos ou seqüestrando moléculas reativas. Na bio-antimutagênese, os antimutagênicos atuam sobre o processo que leva a indução de mutações, ou no reparo das lesões causadas no DNA (Kada *et al.*, 1978). Posteriormente, uma outra classificação mais detalhada foi sugerida, considerando o modo de ação dos antimutagênicos e/ou anticarcinogênicos, bem como o ambiente de ação, extra ou intracelular (De Flora & Ramel, 1988).

O potencial antimutagênico de uma substância pode ser avaliado em sistemas biológicos diversos, os mesmos empregados para o estudo e identificação dos agentes mutagênicos. Os sistemas celulares de mamíferos, utilizados para a avaliação da mutagenicidade e/ou antimutagenicidade, abrangem os testes *in vitro* e *in vivo*. Nos testes *in vivo* são utilizados freqüentemente ratos e camundongos. Nos testes *in vitro* são usadas diferentes linhagens celulares, inclusive células humanas. As mais comumente utilizadas são os linfócitos humanos e as células de ovário de hamster chinês (CHO), como ferramenta na avaliação da antimutagenicidade de diversos agentes químicos (Anderson *et al.*, 1995; Waters *et al.*, 1996). As células CHO são constituídas de um sistema adequado para os testes de antimutagenicidade por facilitarem a manipulação durante o tratamento (Kuroda *et al.*, 1992). Outros organismos, como bactérias no teste de Ames, também são usados na avaliação do potencial antimutagênico.

Em qualquer um desses sistemas-teste, o tratamento com os agentes mutagênicos, que induzem as mutações, e com o antimutagênico, que poderá inibir o aparecimento de lesões no DNA, pode ocorrer simultaneamente ou em momentos diferentes, por meio de pré- ou pós-tratamento. Os agentes antimutagênicos usados em pré-tratamento ou tratamento simultâneo podem atuar como agentes desmutagênicos. A efetividade do agente antimutagênico no pós-tratamento sugere que ele esteja atuando pelo mecanismo de bio-antimutagênese e está relacionado ao processo de reparo das mutações, como acontece com a vanilina (Sasaki *et al.*, 1987) e com o ácido tânico (Sasaki *et al.*, 1988). Muitos compostos antimutagênicos encontrados nos alimentos são agentes antioxidantes e atuam seqüestrando os radicais livres de oxigênio, quando administrados como pré-tratamento ou nos tratamentos

simultâneos com o agente que induz as mutações no DNA.

### Aditivos para alimentos

A fabricação e o preparo de alimentos têm se modificado muito ao longo dos anos, particularmente nos últimos trinta anos. No passado, os alimentos provinham da região onde eram produzidos ou de regiões muito próximas. Atualmente, boa parte dos alimentos é proveniente de regiões longínquas e necessitam freqüentemente de aditivos para manter a sua integridade. Além disso, a variedade e a apresentação dos alimentos são preocupações constantes das indústrias alimentícias. Tudo isto tem motivado as indústrias de engenharia e tecnologia de alimentos a utilizarem agentes químicos para conservar, colorir ou aromatizar os alimentos, com o objetivo de atrair cada vez mais os consumidores.

Aditivo para alimentos é definido pela *Food and Agriculture Organization/World Health Organization* (FAO/WHO) como sendo:

*“toda substância, que não apresenta valor nutritivo, adicionada ao alimento com a finalidade de impedir alterações, manter, conferir ou intensificar seu aroma, cor e sabor; modificar ou manter seu estado físico geral, ou exercer qualquer ação exigida para uma boa tecnologia de fabricação do alimento”* (Food..., 1974).

Atualmente, aproximadamente 2 700 aditivos químicos para alimentos estão disponíveis no comércio (Zeiger, 1993). A presença de diferentes e inúmeros compostos químicos nos alimentos justifica o interesse e a necessidade de se avaliar a inocuidade dos aditivos, bem como de regulamentar seu uso. Em 1962, a FAO/WHO designou um comitê, conhecido por *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA), para avaliar sistematicamente o potencial tóxico, a mutagenicidade e carcinogenicidade dos aditivos para alimentos. O JECFA, baseado em dados experimentais, tem a missão de recomendar, ou não, o uso de determinado aditivo. Ao recomendar o uso, o JECFA deve também estabelecer o valor da Ingestão Diária Aceitável (IDA) para cada aditivo. A IDA indica a quantidade de um aditivo para alimentos que pode ser ingerida diariamente e por toda a vida, que não apresenta riscos à saúde humana, dentro dos conhecimentos atuais. Para a regulamentação interna do uso de aditivos para alimentos, muitos países possuem um órgão específico. Nos Estados Unidos, o órgão responsável é o *Food and Drug Administration* (FDA). No Brasil, a regulamentação do uso de aditivos para alimentos, inclusive dos corantes era realizada pela Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos (DINAL) do Ministério da Saúde. Atualmente, esta fiscalização é feita pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

O grande número de corantes, naturais ou sintéticos, usados em alimentos tem atraído a atenção de muitos pesquisadores. Os corantes correspondem a um grupo numeroso dentre os aditivos alimentares. Evidências arqueológicas indicam que os antigos egípcios usavam hena, carmim e outros corantes na pele e nos cabelos, cerca de 5000 a.C. Os corantes começaram a ser usados em alimentos na China, Índia e Egito cerca de 1500 a.C. (Giri, 1991).

A utilização de corantes em alimentos e bebidas é ampla e indispensável para tornar o produto mais vendável. Muitos corantes são proibidos em determinados países, devido à sua ação mutagênica e/ou carcinogênica, enquanto continuam sendo comercializados livremente em outros. Os corantes amaranço, laranja I e *ponceau* 3R, por exemplo, foram banidos do comércio nos Estados Unidos, mas continuam a ser utilizados em outros países (Chung & Cerniglia, 1992). De acordo com Simão (1985), muitos peritos da área de Nutrição consideram desnecessário o uso de corantes em alimentos, contudo os representantes do comitê da FAO/WHO, em sua reunião de 1956, concordaram que existem casos nos quais o uso de corantes em alimentos pode ser justificado, desde que sejam usados os corantes autorizados, avaliados adequadamente pela experimentação em animais.

## MUTAGENICIDADE DOS CORANTES PARA ALIMENTOS

Os primeiros testes de mutagenicidade e/ou carcinogenicidade, empregando corantes para alimentos ocorreram no início do século quando Fischer demonstrou o efeito carcinogênico do corante vermelho escarlate (Lederer, 1990). Desde então, vários outros corantes têm sido testados. Em alguns deles foi encontrada ação mutagênica e/ou carcinogênica e seu uso tornou-se restrito ou proibido. O corante amarelo-manteiga, por exemplo, é um corante usado há algumas décadas para dar à margarina a mesma coloração da manteiga; entretanto, mostrou ser mutagênico e carcinogênico e seu uso foi proibido. Vários corantes já foram avaliados quanto à mutagenicidade e muitos mostraram resultados positivos (Combes & Haveland-Smith, 1982; Chung & Cerniglia, 1992; Giri *et al.*, 1992).

Os corantes sintéticos podem ser classificados com relação à função química. Um dos grupos mais importantes e extensivamente usados nas indústrias alimentícias são os corantes que apresentam o grupo azo: -N=N-. Esses corantes podem ser metabolizados pela microflora intestinal e muitos desses compostos se mostraram mutagênicos no teste de Ames (Chung & Cerniglia, 1992). O corante *Green S* também apresentou potencial mutagênico após o tratamento agudo em camundongos, aumentando a frequência de aberrações cromossômicas nas células da medula óssea (Giri *et al.*, 1992).

Atualmente, a consciência e a preocupação sobre a "segurança" dos corantes em alimentos têm direcionado o interesse dos pesquisadores e das indústrias para a identificação e uso dos corantes orgânicos (Agarwal *et al.*, 1994). Os corantes naturais são quase exclusivamente de origem vegetal, com exceção da cochonilha que é obtida a partir de corpos dessecados de insetos e da hemoglobina do sangue animal.

Entretanto, durante muitos anos as investigações estiveram voltadas para a avaliação de corantes sintéticos, negligenciando-se os corantes naturais que também podem apresentar atividade mutagênica e/ou carcinogênica (Tabela 2). Isto deve-se ao conceito popular de que "o que é natural, é inócuo". Em 1982, o JECFA deliberou que deveriam ser avaliados os corantes naturais que se enquadram nas seguintes situações:

- isolados de gênero alimentício sob forma química não modificada, mas utilizados em níveis que excedem aos encontrados nos alimentos de origem, ou em alimentos diferentes dos quais foram extraídos.
- isolados de alimentos, mas modificados durante sua produção.
- não provenientes de fontes alimentícias.

Embora ocorra em menor frequência, quando comparada aos corantes sintéticos, a avaliação de mutagenicidade tem sido feita em corantes naturais de alimentos (Tabela 2) e a atividade mutagênica foi observada em alguns dos corantes testados (Combes & Haveland-Smith, 1982; Agarwal *et al.*, 1994).

## ANTIMUTAGENICIDADE DE CORANTES PARA ALIMENTOS

Alguns corantes sintéticos também podem apresentar potencial antimutagênico, dependendo das condições experimentais. Os corantes tartrazina, índigo e eritrosina mostraram ação antimutagênica sobre as lesões induzidas em camundongos pelo 7,12-dimetilbenzo(a) antraceno (Kapadia *et al.*, 1998).

A eritrosina é um corante usado em alimentos, produtos farmacêuticos e cosméticos, consistindo de um sal dissódico ou dipotássico de 2,4,5,7-tetraídrofluoresceína. O JECFA classificou a eritrosina como aceitável para uso em alimentos e determinou, em 1974, uma IDA de zero a 2,5 mg/kg (Simão, 1985). Este corante vermelho não apresentou efeitos mutagênicos no teste de Ames e foi um eficiente agente antimutagênico, inibindo as mutações induzidas pelo benzo[a]pireno e pelo antitumoral mitomicina C em *Salmonella*, por meio da interação com as enzimas de reparo do DNA (Lakdawalla & Netrawali, 1988).

Um dos corantes naturais mais conhecidos é a bixina, usada como corante em manteigas, queijos, margarinas e outros alimentos. Este corante apresentou ação antimutagênica, reduzindo as frequências de micronúcleos e de aberrações cromossômicas, induzidas

pela radiação-gama, nas células da medula óssea de camundongos e em linfócitos de ratos em cultura (Thresiamma *et al.*, 1996; Thresiamma *et al.*, 1998).

Um grande número de plantas pertencentes a família *Zingiberaceae* é usado como condimento, corante para alimentos e, também, como medicamento. *Cúrcuma longa* Linn. (*Zingiberaceae*), espécie mais freqüente do gênero, é uma erva perene, amplamente cultivada em regiões tropicais, principalmente da Ásia. O pó obtido a partir de seus rizomas, denominado cúrcuma, é usado na culinária como corante e aromatizante, possuindo um aroma característico e sabor amargo, e é um dos principais componentes do *curry*, conferindo a este a cor amarela. Como medicamento, a cúrcuma é usada no tratamento de várias doenças, tais como reumatismo, disfunção hepática, disfunção biliar, sinusite, lesões de pele, além de apresentar propriedades antifúngica, antitumoral e antibacteriana. O uso da cúrcuma é muito antigo, e velhos textos hindus já mencionavam suas propriedades aromática e colorífica (Ammon & Wahl, 1991). No Brasil, a cúrcuma é popularmente conhecida por açafraão-da-terra, açafroeiro-da-Índia, batatinha amarela, gengibre dourado e mangarataia.

O pigmento extraído da cúrcuma é um composto fenólico, denominado curcumina (Figura 1). A cúrcuma e a curcumina são usadas para colorir gorduras hidrogenadas, manteiga, queijo, massas, sorvetes, biscoitos e doces, dentre outros alimentos. A curcumina está presente na cúrcuma no teor médio de 5%. Não há dúvidas de que a cúrcuma e curcumina são atualmente os corantes para alimentos mais estudados, devido principalmente às suas propriedades farmacológicas.

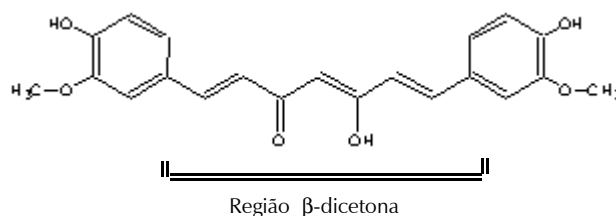


Figura 1. Estrutura química da curcumina.

A cúrcuma e a curcumina foram avaliadas em vários encontros do JECFA, tendo sido a última avaliação no 44º Encontro da FAO/WHO em 1995. A IDA provisória de cúrcuma e curcumina, estabelecidas no 18º Encontro do JECFA (Food..., 1974) foi de 2,5 mg/kg e 0,1 mg/kg, respectivamente. Em reuniões subseqüentes do JECFA, as IDAs de cúrcuma e curcumina voltaram a ser discutidas, mas decidiu-se prorrogar seu valor provisório. Na Índia, onde estes corantes são bastante consumidos, a taxa média de ingestão diária de cúrcuma por indivíduo adulto é de 2 g, representando 0,33% da dieta. Este valor é superior ao valor de IDA indicado anteriormente pela FAO/WHO (Vijayalaxmi, 1980).

A curcumina é considerada um agente quimiopreventivo e está sendo testada pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos. Algumas outras atividades são relatadas para curcumina na literatura, como por exemplo, inibidora de apoptose (Kuo *et al.*, 1996), inibidora da integrase tipo-1 do HIV (Mazumder *et al.*, 1995), inibidora das funções SOS induzidas pela radiação ultra-violeta (Oda, 1995) e inibidora da expressão dos proto-oncogenes c-fos, c-jun e c-myc (Kakar & Roy, 1994).

Tabela 2. Resultados experimentais de testes de atividade mutagênica e antimutagênica em corantes sintéticos e naturais.

Atividade mutagênica	Tipo (Natural ou Sintético)	Sistema Teste*	Referências
Amaranto	Aditivo	3; 5; 7; 8	Giri (1991)
Cochonilha	Aditivo	9	Ishidate (1984)
Cúrcuma	Ingrediente	2	Mukhopadhyay <i>et al.</i> (1998)
Curcumina	Aditivo	9	Araújo <i>et al.</i> (1999)
C.I. orange <sup>5</sup>	Aditivo	13	Moller <i>et al.</i> (1998)
Tartrazine	Aditivo	2; 4; 5; 6	Giri <i>et al.</i> (1990)
Vermelho <i>Kokun</i>	Aditivo	2	Agarwal <i>et al.</i> (1994)
Atividade Antimutagênica	Tipo (Natural ou Sintético)	Tipo Sistema Teste*	Referências
Bixina	Aditivo	3; 5	Thresiamma <i>et al.</i> (1996)
β-Caroteno	Natural	2	Salvadori <i>et al.</i> (1992)
Curcumina	Aditivo	3	Thresiamma <i>et al.</i> (1996)
Eritrosina	Aditivo	1	Lakdawalla & Netrawali (1988)

\* 1 = Teste de Ames; 2 = Camundongos (aberração cromossômica); 3 = Camundongos (micronúcleo); 4 = Camundongos (*Sister Chromatid Exchange*, SCE); 5 = Ratos (aberração cromossômica); 6 = Ratos (SCE); 7 = Células CHO (aberração cromossômica); 8 = Linfócitos *in vitro* (aberração cromossômica)

Alguns trabalhos têm mostrado que a cúrcuma e curcumina inibem a peroxidação lipídica. Além disso, a curcumina mostrou ser antioxidante *in vivo* e *in vitro* atuando, provavelmente, pelo seqüestro de espécies reativas de oxigênio (Kunchandy & Rao, 1990; Tonnesen & Greenhill, 1992; Reddy & Lokesh, 1994; Sreejayan & Rao, 1994, 1996; Sreejayan *et al.*, 1997). De acordo com Kunchandy & Rao (1990), a curcumina pode atuar seqüestrando os radicais  $O_2^-$  e OH.

Diversos autores têm mostrado que cúrcuma e/ou curcumina possuem atividades anticarcinogênica e antimutagênica. Dentre alguns compostos, a ação antimutagênica da curcumina foi testada contra uma variedade de agentes indutores de mutações, contra tabaco e alguns de seus produtos de pirólise e sobre as lesões no DNA induzidas pela radiação-gama (Bhide *et al.*, 1984; Nagabhushan & Bhide, 1986; Nagabhushan *et al.*, 1987; Abraham *et al.*, 1993; Anto *et al.*, 1996; Mehta *et al.*, 1997; Gautam *et al.*, 1998; Kawamori *et al.*, 1999).

Contudo, informações contraditórias têm sido obtidas na avaliação da mutagenicidade/antimutagenicidade dos corantes cúrcuma e curcumina (Tabela 2). Resultados obtidos por Mukhopadhyay *et al.* (1998) em células da medula óssea de camundongos tratados com a cúrcuma e curcumina mostraram que estes corantes foram mutagênicos fracos. Esses dados estão de acordo com os resultados obtidos em células CHO, tratadas em diferentes fases do ciclo celular, nos quais foi demonstrado o efeito mutagênico da curcumina (Antunes *et al.*, 1999; Araújo *et al.*, 1999).

## CONCLUSÃO

As normas de controle e distribuição de aditivos para alimentos devem levar em consideração os resultados da mutagenicidade/antimutagenicidade dos corantes, obtidos por meio de experimentação adequada, com testes em animais e em células humanas em cultura. Esses critérios devem ser observados, principalmente, pelos comitês que são responsáveis pela determinação das IDA e pelo controle do uso destes compostos. Até o presente, poucos corantes, tanto naturais quanto sintéticos, foram avaliados em testes de mutagenicidade e em ensaios de curta-duração para a carcinogenicidade. Levando-se em consideração o grande número de pessoas expostas aos aditivos, estes ensaios devem ser realizados tanto com os compostos que já estão disponíveis comercialmente, como com os novos corantes que são identificados em vegetais ou sintetizados, antes do amplo uso nas indústrias de alimentos, farmacêutica e de cosméticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, S.K., SARMA, L., KESAVAN, P.C. Protective effects of chlorogenic acid, curcumin and  $\beta$ -carotene

against  $\gamma$ -radiation-induced *in vivo* chromosomal damage. *Mutation Research*, Amsterdam, v.303, n.3, p.109-112, 1993.

ADAMS K., ALLEN J.A., BROOKER, P.C., JONES, E., PROUDLOCK, R.J. Assessment of the genotoxic potential of caramel colour I in four short-term tests. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.30, n.5, p.397-402, 1992.

AESCHBACHER, H-U., TURESKY, R.J. Mammalian cell mutagenicity and metabolism of heterocyclic aromatic amines. *Mutation Research*, Amsterdam, v.259, n.3/4, p.235-250, 1991.

AGARWAL, K., MUKHERJEE, A., CHAKRABARTI, J. *In vivo* cytogenetic studies on mice exposed to natural food colourings. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.32, n.9, p.837-838, 1994.

AMES, B.N. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. *Science*, Washington DC, v.221, n.4617, p.1256-1264, 1983.

AMMON, H.P.T., WAHL, M.A. Pharmacology of Curcuma longa. *Planta Medica*, Stuttgart, v.57, n.1, p.1-7, 1991.

ANDERSON, D., BASARAN, N., BLOWERS, A., EDWARDS, A.J. The effect of antioxidants on bleomycin treatment in *in vitro* and *in vivo* genotoxic assays. *Mutation Research*, Amsterdam, v.329, n.1, p.37-47, 1995.

ANTO, R.J., GEORGE, J., BABU, K.V., RAJASEKHARAN, K.N., KUTTAN, R. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of natural and synthetic curcuminoids. *Mutation Research*, Amsterdam, v.370, n.2, p.127-131, 1996.

ANTUNES, L.M.G., ARAÚJO, M.C.P., DIAS, F.L., TAKAHASHI C.S. Modulatory effects of curcumin on the chromosomal damage induced by doxorubicin in Chinese hamster ovary cells. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, New York, v.19, n.1, p.1-8, 1999.

ARAÚJO, M.C.P., DIAS, F.L., TAKAHASHI, C.S. Potentiation by turmeric and curcumin of  $\gamma$ -radiation-induced chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cell. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, New York, v.19, n.1, p.9-18, 1999.

AWOGI, T., MURATA, K., UEJIMA, M., KUWAHARA, T., ASANAMI, S., SHIMONO, K., MORITA, T. Induction of micronucleated reticulocytes by potassium bromate and potassium chromate in CD-1 male mice. *Mutation Research*, Amsterdam, v.278, n.2/3, p.181-185, 1992.

BHIDE, S.V., MURDIA, U.S., NAIR, J. Polycyclic aromatic hydrocarbon profiles of pyrolysed tobacco products commonly used in India. *Cancer Letters*, Limerick, v.24, n.1, p.89, 1984.

BLOCK, G. The data support a role for antioxidants in reducing cancer risk. *Nutrition Reviews*, New York, v.50, n.7, p.207-213, 1992.

CHOUDHURY, A.R., DAS, T., SHARMA, A., TALUKDER, G. Inhibition of clastogenic effects of arsenic through continued oral administration of garlic extract in mice *in vivo*. *Mutation Research*, Amsterdam, v.392, n.3, p.237-242, 1997.

CHUNG, K.T., CERNIGLIA, C.E. Mutagenicity of azo dyes: structure-activity relationships. *Mutation Research*, Amsterdam, v.277, n.3, p.201-220, 1992.

COMBES, R.D., HAVELAND-SMITH, R.B. A review of the genotoxicity of food drug and cosmetic colours and other

- azo, triphenylmethane and xanthene dyes. *Mutation Research*, Amsterdam, v.98, n.2, p.101-248, 1982.
- DE FLORA, S., RAMEL, C. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview. *Mutation Research*, Amsterdam, v.202, n.2, p.285-306, 1988.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. Evaluation of certain food additives. Geneva, 1974. p.1-37. (Technical Report Series, 557).
- GASPAR, J., LAIRES, A., MONTEIRO, M., LAUREANO, O., RAMOS, E., RUEFF, J. Quercetin and the mutagenicity of wines. *Mutagenesis*, Oxford, v.8, n.1, p.51-55, 1993.
- GAUTAM, S.C., XU, Y.X., PINDOLIA, K.R., JANAKIRAMAN, N., CHAPMAN, R.A. Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by anticancer agent curcumin (diferuloylmethane). *Biochemical Pharmacology*, Oxford, v.55, n.8, p.1333-1337, 1998.
- GIRI, A.K., DAS, S.K., TALUKDER, G., SHARMA, A. Sister-chromatid exchange and chromosome aberrations induced by curcumin and tartrazine on mammalian cells *in vivo*. *Cytobios*, v.62, n.249, p.111-118, 1990.
- GIRI, A.K. Food dyes of India: mutagenic and clastogenic potentials - a review. *Proceedings of the Indian National Science Academy*, v.B57, n.3/4, p.183-198, 1991.
- GIRI, A.K., SIVAM, S.S., KHAN, K.A., SETHI, N. Sister chromatid exchange and chromosome aberrations in mice after *in vivo* exposure of green S - a food colorant. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, New York, v.19, n.3, p.223-226, 1992.
- GRILLO, C.A., DULOUT, F.N. The effect of butylated hydroxytoluene on the chromosomal damage induced by bleomycin in Chinese hamster ovary cells. *Mutation Research*, Amsterdam, v.375, n.1, p.83-89, 1997.
- ISHIDATE, M., SOFUNI, T., YOSHIKAWA, K., HAYASHI, H., NOHMI, T., SAWADA, M., MATSUOKA, A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.22, n.5, p.623-636, 1984.
- KADA, T., KATO, M., AIKAWA, K., KIRIYAMA, S. Adsorption of pyrolysate mutagens by vegetable fibers. *Mutation Research*, Amsterdam, v.141, n.3/4, p.149-152, 1984.
- KADA, T., MORITA, K., INOUE, T. Anti-mutagenic action of vegetable factor(s) on the mutagenic principle of tryptophan pyrolysate. *Mutation Research*, Amsterdam, v.53, n.3, p.351-353, 1978.
- KAKAR, S.S., ROY, D. Curcumin inhibits TPA induced expression of c-fos, c-junc and c-myc proto-oncogenes messenger RNAs in mouse skin. *Cancer Letters*, Limerick, v.87, n.1, p.85-89, 1994.
- KAPADIA, G.J., TOKUDA, H., SRIDHAR, R., BALASUBRAMANIAM, V., TAKAYASU, J., BU, P., ENJO, F., TAKASAKI, M., KONOSHINA, T., NISHINO, H. Cancer chemopreventive activity of synthetic colorants used in foods, pharmaceuticals and cosmetic preparations. *Cancer Letter*, Limerick, v.129, n.1, p.87-95, 1998.
- KAWAMORI, T., LUBET, R., STEELE, V.E., KELLOFF, G.J., KASLEY, R.B., RAO, C.V., REDDY, B.S. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Research*, Limerick, v.59, n.3, p.597-601, 1999.
- KESHAVA, C., KESHAVA, N., ONG, T.M., NATH, J. Protective effect of vanillin on radiation-induced micronuclei and chromosomal aberrations in V79 cells. *Mutation Research*, Amsterdam, v.397, n.2, p.149-159, 1998.
- KUNCHANDY, E., RAO, M.N.A. Oxygen radical scavenging activity of curcumin. *International Journal of Pharmaceutics*, v.58, p.237-240, 1990.
- KUO, M.L., HUANG, T.S., LIN, J.K. Curcumin, an antioxidant and antitumor promotor, induces apoptosis in human leukemia cells. *Biochimica Biophysica Acta*, v.1317, n.2, p.95-100, 1996.
- KURODA, Y., JAIN, A.K., TEZUKA, H., KADA, T. Antimutagenicity in cultured mammalian cells. *Mutation Research*, Amsterdam, v.267, n.2, p.201-209, 1992.
- LAKDAWALLA, A.A., NETRAWALI, M.S. Mutagenicity, comutagenicity, and antimutagenicity of erythrosine (FD and C red 3), a food dye, in the Ames/Salmonella assay. *Mutation Research*, Amsterdam, v.204, n.2, p.131-139, 1988.
- LEDERER, J. *Alimentação e câncer*. 3.ed. Dois, São Paulo : Manole. 1990. 279p
- MADRIGAL-BUJADAR, E., DIAS BARRIGA, S., MOTA, P., GUZMAN, R., CASSANI, M. Sister chromatid exchanges induced *in vitro* and *in vivo* by an extract of black pepper. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.35, n.6, p.567-571, 1997.
- MAZUMDER, A., RAGHAVAN, K., WEINSTEIN, J., KOHN, K.W., POMMIER, Y. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. *Biochemical Pharmacology*, Oxford, v.49, n.3, p.1165-1170, 1995.
- MEHTA, K., PANTAZIS, P., MCQUEEN, T., AGARWAL, B.B. Antiproliferative effect of curcumin (diferuloylmethane) against human breast tumor cell lines. *Anti-cancer Drugs*, Oxford, v.8, n.5, p.470-481, 1997.
- MOLLER, P., WALLIN, H., GRUNNET, N., RISOM, L., KNUDSEN, L.E. DNA damage in isolated rat hepatocytes exposed to C.I. pigment orange 5 and C.I. pigment yellow 12 by the alkaline comet assay. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, New York, v.18, n.1, p.9-16, 1998.
- MUKHOPADHYAY, M.J., SAHA, A., MUKHERJEE, A. Studies on the anticlastogenic effect of turmeric and curcumin on cyclophosphamide and mitomycin C *in vivo*. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.36, n.11, p.73-76, 1998.
- MUSK, S.R.R., ASTLEY, S.B., EDWARDS, S.M., STEPHENSON, P., HUBERT, R.B., JOHANSON, I.T. Cytotoxic and clastogenic effects of benzyl isothiocyanate towards cultured mammalian cells. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.33, n.1, p.31-37, 1995.
- NAGABHUSHAN, M., BHIDE, S.V. Nonmutagenicity of curcumin and its antimutagenic action versus chilli and capsaicin. *Nutrition and Cancer*, Hillsdale NJ, v.8, n.3, p.201, 1986.
- NAGABHUSHAN, M., AMONKAR, A.J., BHIDE, S.V. *In vitro* antimutagenicity of curcumin against environmental mutagens. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.25, n.7, p.545-547, 1987.
- ODA, Y. Inhibitory effect of curcumin on SOS functions induced by UV irradiation. *Mutation Research*, Amsterdam, v.348, n.2, p.67-73, 1995.

- PINCHEIRA, J., LÓPEZ-SÁEZ, A. Effects of caffeine and cyclohexamide during G2 prophase in control and X-ray-irradiated human lymphocytes. *Mutation Research*, Amsterdam, v.251, n.1, p.71-77, 1991.
- REDDY, A.C.P., LOKESH, B.R. Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. *Molecular Cell Biochemistry*, The Hague, v.137, n.1, p.1-8, 1994.
- RENNER, H.W. *In vivo* effects of single or combined dietary antimutagens on mutagen-induced chromosomal aberrations. *Mutation Research*, Amsterdam, v.244, n.2, p.185-188, 1990.
- SALVADORI, D.M.F., RIBEIRO, L.R., OLIVEIRA, M.D.M., PEREIRA, C.A.B., BEÇAK, W. The protective effect of  $\beta$ -carotene on genotoxicity induced by cyclophosphamide. *Mutation Research*, Amsterdam, v.265, n.2, p.237-244, 1992.
- SARKAR, D., SHARMA, A., TALUKDER, G. Chlorophyll and chlorophyllin as modifiers of genotoxic effects. *Mutation Research*, Amsterdam, v.318, n.3, p.239-247, 1994.
- SASAKI, Y.F., IMANISHI, H., OHTA, T., SHIRASU, Y. Effects of vanillin on sister chromatid exchanges and chromosome aberrations induced by mitomycin C in cultured Chinese hamster ovary cells. *Mutation Research*, Amsterdam, v.191, n.3/4, p.193-200, 1987.
- SASAKI, Y.F., IMANISHI, H., OHTA, T., SHIRASU, Y., WATANABE, M., MATSUMOTO, K., SHIRASU, Y. Suppressing effect of tannic acid on UV and chemically induced chromosome aberrations in cultured mammalian cells. *Agricultural and Biological Chemistry*, v.52, p.2423-2428, 1988.
- SASAKI, Y.F., SAKAGUCHI, M., YAMAGISHI, T., YAMADA, H., SHIRASU, Y. Bio-antitumor effects of unsaturated fatty acids included in fish oil - docosahexaenoic acid, docosapentaenoic acid, and eicosapentaenoic acid - in cultured Chinese hamster cells. *Mutation Research*, Amsterdam, v.320, n.1/2, p.9-22, 1994.
- SHEPARD, S.E., WAKABAYASHI, K., NAGAO, M. Mutagenic activity of peptides and the artificial sweetener aspartame after nitrosation. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.31, n.5, p.323-329, 1993.
- SHIMOI, K., MASUDA, S., SHEN, B., FURUGORI, M., KINAE, N. Radioprotective effects of antioxidative plant flavonoids in mice. *Mutation Research*, Amsterdam, v.350, n.1, p.153-161, 1996.
- SIMÃO, A.M. *Aditivos para alimentos sob o aspecto toxicológico*. São Paulo : Nobel, 1985. 274p.
- SKOG, K., JOHANSSON, M.A.E., JÄGERSTAD, M.I. Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: a review on formation, occurrence and intake. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v.36, p.879-896, 1998.
- SREEJAYAN, N., RAO, M.N.A. Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. *Journal Pharmacy Pharmacology*, v.46, p.1013-1016, 1994.
- SREEJAYAN, N., RAO, M.N.A. Free radical scavenging activity of curcuminoids. *Arzneim-Forsch Drug Research*, v.46, n.2, p.169-171, 1996.
- SREEJAYAN, N., RAO, M.N.A., PRIYADARSINI, K.I., DEVASAGAYAN, T.P.A. Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by curcumin. *International Journal of Pharmaceutics*, v.151, p.127-130, 1997.
- THRESIAMMA, K.C., GEORGE, J., KUTTAN, R. Protective effect of curcumin, ellagic acid and bixin on radiation induced toxicity. *Indian Journal of Experimental Biology*, New Delhi, v.34, n.9, p.845-847, 1996.
- THRESIAMMA, K.C., GEORGE, J., KUTTAN, R. Protective effect of curcumin, ellagic acid and bixin on radiation induced genotoxicity. *Journal of Experimental Clinical and Cancer Research*, v.17, n.4, p.431-434, 1998.
- TONNESEN, H.H., GREENHILL, J.V. Studies on curcumin and curcuminoids. XXII. Curcumin as a reducing agent and as a radical scavenger. *International Journal of Pharmaceutics*, v.87, n.2, p.79-87, 1992.
- VIJAYALAXMI, S. Genetic effects of turmeric and curcumin in mice and rats. *Mutation Research*, Amsterdam, v.79, n.1/2, p.125-132, 1980.
- VON BORSTEL, R.C., DRAKE, J.W., LOEB, L.A. Foreword. *Mutation Research*, Amsterdam, v.350, n.1, p.1-3, 1996.
- WARGOVICH, M.J. Experimental evidence for cancer preventive elements in foods. *Cancer Letters*, Limerick, v.114, n.1, p.11-17, 1997.
- WATERS, M.D., STACK, H.F., JACKSON, M.A., BROCKMAN, H.E., DE FLORA S. Activity profiles of antimutagens: *in vitro* and *in vivo* data. *Mutation Research*, Amsterdam, v.350, n.1, p.109-129, 1996.
- ZEIGER, E. Mutagenicity of chemicals added to foods. *Mutation Research*, Amsterdam, v.290, n.1, p.53-61, 1993.

**Recebido para publicação em 23 de junho e aceito em 13 de outubro de 1999.**