

Corantes alimentares sintéticos e alterações neurocomportamentais na infância: associação com desatenção, hiperatividade e sintomas de TDAH - uma revisão integrativa.

Synthetic food dyes and neurobehavioral changes in childhood: association with inattention, hyperactivity, and ADHD symptoms — an integrative review.

Bianca Helena Gomes de Azambuja¹

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma condição multifatorial do neurodesenvolvimento. Entre os fatores ambientais investigados, os corantes alimentares sintéticos têm recebido atenção pela possibilidade de influenciarem atividade, atenção e comportamento em subgrupos de crianças.

Objetivo: Analisar criticamente as evidências científicas sobre a associação entre exposição a corantes alimentares sintéticos e surgimento ou exacerbação de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade em crianças com e sem TDAH.

Métodos: Revisão integrativa da literatura, com estratégia planejada para PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO, incluindo ensaios clínicos, estudos de provocação, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises pertinentes.

Resultados: Ensaios controlados e meta-análises apontam efeitos comportamentais pequenos e heterogêneos associados a determinados corantes ou misturas de aditivos. Estudos em crianças da população geral mostram que alterações de atividade e atenção podem ocorrer sem diagnóstico prévio de TDAH. A literatura também sugere importante variabilidade interindividual.

Conclusão: As evidências atuais sustentam melhor a hipótese de modulação ou exacerbação de sintomas neurocomportamentais em crianças suscetíveis do que uma relação causal entre corantes alimentares e o

¹ Farmacêutica. Professora de Ciências Biológicas. Pesquisadora em Ciências da Saúde. Mato Grosso do Sul, MS, Brasil. ORCID: 0009-0007-3032-4689. Autora correspondente: Bianca Helena Gomes de Azambuja. E-mail: biancahelenaaz@gmail.com

desenvolvimento etiológico do TDAH. Estudos longitudinais e ensaios com corantes individualizados são necessários.

Palavras-chave: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade; TDAH; Corantes Alimentares; Aditivos Alimentares; Hiperatividade; Desatenção; Neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

Introduction: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a multifactorial neurodevelopmental condition. Synthetic food dyes have been investigated as potentially modifiable environmental exposures capable of influencing activity, attention and behavior in susceptible children.

Objective: To critically analyze scientific evidence on the association between exposure to synthetic food dyes and the emergence or exacerbation of inattention, hyperactivity and impulsivity symptoms in children with and without ADHD.

Methods: Integrative literature review with a planned search of PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science and SciELO, including relevant clinical trials, challenge studies, observational studies, systematic reviews and meta-analyses.

Results: Controlled trials and meta-analyses indicate small and heterogeneous behavioral effects associated with certain dyes or additive mixtures. Community-based studies suggest that changes in activity and attention may occur in some children without a previous ADHD diagnosis, with substantial interindividual variability.

Conclusion: Current evidence more strongly supports neurobehavioral symptom modulation or exacerbation in susceptible children than an etiological causal relationship between synthetic food dyes and ADHD. Longitudinal studies and trials of individual dyes are needed.

Keywords: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; ADHD; Food Dyes; Food Additives; Hyperactivity; Inattention; Neurodevelopment.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) constitui uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por manifestações persistentes de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, com intensidade suficiente para produzir prejuízos funcionais. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo contribuição genética importante e interação com fatores ambientais.

Entre os fatores ambientais modificáveis investigados, a alimentação tem recebido atenção crescente. Nesse contexto, os corantes alimentares sintéticos são utilizados para conferir, intensificar, restaurar ou padronizar a coloração de alimentos e bebidas e têm sido estudados há décadas quanto à possibilidade de influenciar o comportamento infantil [1-4].

Os estudos disponíveis incluem crianças previamente identificadas como hiperativas ou sensíveis a alimentos e também amostras da população geral. Essa distinção é importante, pois permite investigar se os efeitos eventualmente observados estão limitados a indivíduos com transtornos neurocomportamentais previamente estabelecidos ou se também podem ocorrer em crianças sem diagnóstico [2-5].

O ensaio de McCann et al. avaliou crianças de 3 anos e de 8 a 9 anos da comunidade em desenho randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e cruzado. Determinadas misturas contendo corantes artificiais e benzoato de sódio estiveram associadas a aumento do escore global de hiperatividade, embora os efeitos tenham variado conforme idade, mistura e análise [3].

Meta-análises posteriores reforçaram a existência de um sinal comportamental pequeno e heterogêneo. Schab e Trinh encontraram tamanho de efeito global de 0,283 para hiperatividade, reduzido para 0,210 após exclusão dos estudos menores e de menor qualidade [2]. Nigg et al. observaram efeitos pequenos em relatos parentais e testes psicométricos de atenção e estimaram que uma parcela das crianças com TDAH poderia apresentar sintomas relacionados aos corantes sintéticos, ressaltando limitações como viés de publicação e amostras pequenas [4].

Uma revisão de 2022 identificou 27 ensaios clínicos pediátricos, dos quais 25 eram estudos de provocação. Dezesesseis dos 25 apresentaram alguma evidência de associação e 13 apresentaram associação estatisticamente significativa entre exposição a corantes sintéticos e desfechos neurocomportamentais. Os autores também destacaram considerável variabilidade interindividual [5].

É fundamental, entretanto, distinguir sintomas neurocomportamentais relacionados à exposição do diagnóstico de TDAH. Hiperatividade, impulsividade ou redução transitória da atenção após uma exposição não demonstram, isoladamente, desenvolvimento do transtorno. Da mesma forma, piora sintomática em uma criança com TDAH não prova que o agente tenha participado de sua etiologia.

Dessa forma, esta revisão diferencia três fenômenos: exacerbação de sintomas em crianças com TDAH estabelecido; aparecimento transitório de manifestações semelhantes ao TDAH em crianças sem diagnóstico; e a hipótese, ainda insuficientemente demonstrada, de participação da exposição crônica no desenvolvimento etiológico do transtorno.

Diante desse cenário, torna-se pertinente reunir criticamente as evidências disponíveis sobre corantes alimentares sintéticos e alterações de atenção, atividade e comportamento na infância, preservando a distinção entre associação, modulação sintomática e causalidade.

2 PERGUNTA NORTEADORA

Quais evidências científicas sustentam a associação entre a exposição a corantes alimentares sintéticos e o surgimento ou exacerbação de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade em crianças e adolescentes com ou sem diagnóstico de TDAH?

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar, por meio de revisão integrativa da literatura, as evidências científicas acerca da associação entre exposição a corantes alimentares sintéticos e alterações neurocomportamentais relacionadas à desatenção, hiperatividade e impulsividade na infância.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar os principais corantes alimentares sintéticos investigados.
- Avaliar efeitos sobre atenção, hiperatividade, impulsividade e comportamento.
- Comparar achados em crianças com TDAH e crianças sem diagnóstico.
- Analisar estudos de retirada, reintrodução e provocação alimentar.
- Examinar a magnitude dos efeitos e a heterogeneidade de resposta.
- Investigar mecanismos neurobiológicos e toxicológicos propostos.
- Diferenciar associação, exacerbação sintomática, indução transitória de sintomas e causalidade etiológica.
- Discutir implicações clínicas, nutricionais, toxicológicas e de saúde pública.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A apresentação do processo de identificação e seleção dos estudos será orientada pelo PRISMA 2020, quando aplicável ao delineamento.

4.2 Bases e estratégia de busca

A busca final será conduzida em PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO, com busca complementar no Google Scholar. Serão combinados termos como “Attention Deficit Hyperactivity Disorder”, ADHD, hyperactivity, inattention, impulsivity, child*, adolescent*, “food colors”, “artificial food colors”, “synthetic food dyes”, “food additives”, tartrazine, “Allura Red”, “Sunset Yellow”, “elimination diet” e equivalentes em português, utilizando AND e OR.

4.3 Critérios de inclusão

Serão incluídos estudos pediátricos que avaliem exposição alimentar ou experimental a corantes sintéticos, retirada/reintrodução de corantes e desfechos de atenção, atividade, impulsividade ou comportamento; serão priorizados ensaios clínicos randomizados, estudos de provocação, revisões sistemáticas e meta-análises.

4.4 Critérios de exclusão

Serão excluídos relatos de caso isolados, editoriais, opiniões sem metodologia, estudos exclusivamente em adultos, trabalhos sem desfecho neurocomportamental pertinente, duplicatas e estudos sem exposição a corantes minimamente interpretáveis. Estudos animais serão utilizados apenas para discussão mecanística.

4.5 Extração e síntese

Serão extraídos autor, ano, país, desenho, amostra, idade, diagnóstico de TDAH, corante ou mistura, dose, duração, comparador, método de avaliação, desfechos, magnitude do efeito e limitações. A síntese será descritiva e crítica, com maior peso para estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo.

4.6 Considerações sobre causalidade

A análise distinguirá associação estatística, exacerbação de sintomas preexistentes, indução transitória de manifestações comportamentais e causalidade etiológica do TDAH. Nenhuma dessas categorias será inferida além do que o desenho de cada estudo permite.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Corantes alimentares sintéticos e exposição pediátrica

Corantes sintéticos constituem aditivos de finalidade tecnológica e sensorial. A exposição infantil pode envolver múltiplos corantes e outros aditivos ao longo do dia, o que dificulta atribuir efeitos a uma única substância. A revisão de Miller et al. encontrou evidência de associação neurocomportamental em parte relevante dos estudos de provocação, mas com elevada heterogeneidade [5].

5.2 Tartrazina e alterações neurocomportamentais

A tartrazina (Yellow 5/E102) é um dos corantes mais discutidos historicamente. Estudos de provocação sugerem que determinadas crianças selecionadas por suspeita de sensibilidade podem apresentar alterações comportamentais após exposição. Esses achados sustentam a hipótese de susceptibilidade individual, mas não demonstram que a tartrazina cause TDAH na população geral.

5.3 Allura Red, Sunset Yellow e outros corantes

Allura Red AC (Red 40/E129), Sunset Yellow FCF (Yellow 6/E110) e outros corantes aparecem em ensaios relevantes, frequentemente em misturas. Essa característica impede atribuir o efeito observado a um componente individual e exige cautela na interpretação toxicológica.

5.4 Estudo de Southampton

O ensaio de McCann et al. incluiu 153 crianças de 3 anos e 144 crianças de 8 a 9 anos. As bebidas de desafio continham benzoato de sódio e uma de duas misturas de corantes ou placebo. Determinadas comparações apresentaram aumento significativo do agregado global de hiperatividade. O estudo demonstra modificação de medidas comportamentais em parte da população geral, não incidência de TDAH [3].

5.5 Meta-análises e magnitude do efeito

Schab e Trinh reuniram 15 ensaios duplo-cegos controlados por placebo e encontraram efeito global pequeno sobre hiperatividade, com redução após exclusão de estudos menores e de menor qualidade [2]. Nigg et al. encontraram, para corantes, efeito de $g=0,18$ em relatos parentais, reduzido para 0,12 após ajuste para possível viés de publicação; em testes psicométricos de atenção, o efeito agregado foi 0,27 [4].

5.6 Crianças com TDAH versus crianças sem diagnóstico

Os efeitos não parecem restritos a crianças com TDAH. Estudos comunitários demonstraram alterações mensuráveis de atividade e atenção em algumas crianças sem diagnóstico prévio [3]. Entretanto, sintomas transitórios semelhantes ao TDAH não equivalem ao desenvolvimento do transtorno.

5.7 Susceptibilidade individual

A variabilidade entre estudos e participantes sugere que a susceptibilidade individual é central. Miller et al. destacaram considerável variabilidade interindividual [5]. Ainda não existem biomarcadores clínicos validados capazes de prever quais crianças responderão comportamentalmente a determinado corante.

5.8 Mecanismos neurobiológicos e toxicológicos

Estudos experimentais investigam metabolismo de corantes azoicos, estresse oxidativo, inflamação, neurotransmissão e outros mecanismos. Essas evidências fornecem plausibilidade biológica, mas são predominantemente pré-clínicas e não devem ser apresentadas como mecanismos comprovados de TDAH em crianças [5].

5.9 Dietas de exclusão e reintrodução

Protocolos de retirada e provocação controlada são mais informativos do que dietas amplas para avaliar a resposta a corantes. A meta-análise de Nigg et al. concluiu que dietas de restrição podem beneficiar algumas crianças com TDAH, enquanto os efeitos dos corantes permanecem pequenos e sujeitos a limitações metodológicas [4].

5.10 Corantes causam TDAH?

Os ensaios disponíveis avaliam principalmente alterações agudas ou subagudas de comportamento e atenção. Eles não foram desenhados para demonstrar que a exposição inicia um transtorno persistente do neurodesenvolvimento. Assim, as evidências sustentam melhor a hipótese de modulação sintomática em indivíduos suscetíveis do que causalidade etiológica.

6 TABELA-SÍNTESE DOS ESTUDOS CENTRAIS

Autor/Ano	Desenho	População	Exposição	Achados principais	Limitações
Schab & Trinh, 2004	Meta-análise	15 ensaios duplo-cegos	Corantes artificiais	Efeito global 0,283; 0,210 após exclusão de estudos menores/menor qualidade	Viés de publicação; maior efeito em amostras pré-selecionadas
McCann et al., 2007	RCT duplo-cego crossover	153 crianças de 3 anos; 144 de 8-9 anos	Duas misturas de corantes + benzoato	Aumento de hiperatividade em determinadas comparações	Misturas; não isola corante ou benzoato

Nigg et al., 2012	Meta-análise	Crianças com TDAH/sintomas e estudos dietéticos	Corantes sintéticos e dietas de restrição	Efeitos pequenos; testes de atenção g=0,27; estimativa de subgrupo responsivo	Viés de publicação; amostras pequenas/não generalizáveis
Miller et al., 2022	Revisão sistemática clínica + toxicologia	27 ensaios clínicos; 25 desafios	Diversos corantes sintéticos	16/25 com algum sinal; 13/25 estatisticamente significativos	Heterogeneidade de corantes, doses, populações e métodos

7 FLUXOGRAMA PRISMA - MODELO PARA PREENCHIMENTO

Registros identificados nas bases: n = ____

Registros após remoção de duplicatas: n = ____

Registros avaliados por título e resumo: n = ____

Registros excluídos na triagem: n = ____

Artigos avaliados em texto completo: n = ____

Artigos excluídos após leitura integral: n = ____

Estudos incluídos na revisão integrativa: n = ____

Nota: os números do PRISMA deverão ser preenchidos somente após a execução e documentação da busca final nas bases definidas.

8 LIMITAÇÕES DA REVISÃO

A literatura apresenta heterogeneidade importante de corantes, misturas, doses, duração da exposição, populações e instrumentos de avaliação.

Muitos ensaios utilizaram combinações de corantes e conservantes, impedindo a atribuição causal a uma substância isolada.

Parte dos estudos selecionou crianças previamente consideradas sensíveis, o que limita a generalização.

Os efeitos de longo prazo e a relação entre exposição crônica e incidência futura de TDAH permanecem insuficientemente estudados.

Grande parte da evidência mecanística deriva de estudos animais ou in vitro.

9 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

As evidências não sustentam a retirada universal de todos os corantes para crianças com TDAH. Entretanto, quando houver relação temporal consistente entre determinado produto e alterações comportamentais, a avaliação alimentar individualizada pode ser pertinente. Estratégias de exclusão devem ser direcionadas, nutricionalmente seguras e não substituir avaliação diagnóstica ou tratamento multidisciplinar estabelecido.

Em crianças sem diagnóstico, episódios transitórios de inquietação ou desatenção após uma exposição não devem ser classificados automaticamente como TDAH. A persistência dos sintomas, presença em diferentes contextos e prejuízo funcional exigem avaliação clínica apropriada.

10 PERSPECTIVAS FUTURAS

São necessários ensaios randomizados e duplo-cegos que avaliem corantes individualmente, com doses compatíveis com exposições reais, além de estudos longitudinais desde períodos precoces do neurodesenvolvimento. A identificação de biomarcadores de susceptibilidade e a integração entre toxicologia, genética, metabolômica, microbiota e neurociência representam áreas prioritárias.

11 CONCLUSÃO

As evidências disponíveis indicam que determinados corantes alimentares sintéticos ou misturas de aditivos podem estar associados a pequenas alterações de atividade, atenção e comportamento em uma parcela das crianças. Esses efeitos foram descritos tanto em indivíduos com sintomas ou diagnóstico de TDAH quanto em algumas crianças da população geral.

Entretanto, a literatura atual não demonstra que corantes alimentares sintéticos, isoladamente, iniciem ou causem TDAH. Os dados sustentam com maior consistência a possibilidade de exacerbação de sintomas preexistentes ou indução transitória de manifestações neurocomportamentais em indivíduos suscetíveis.

A distinção entre associação, modulação sintomática e causalidade é essencial. O avanço da área depende de estudos capazes de caracterizar exposição, dose, substância individual, susceptibilidade e efeitos longitudinais durante períodos críticos do neurodesenvolvimento.

12 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Por se tratar de revisão integrativa baseada em dados secundários de publicações científicas, não há participação direta de seres humanos nem acesso a informações identificáveis. Serão observados princípios de integridade científica, transparência metodológica, rastreabilidade das fontes e respeito à propriedade intelectual.

13 CONFLITO DE INTERESSES

A autora declara não possuir conflitos de interesses financeiros, comerciais ou institucionais capazes de influenciar a análise e interpretação dos resultados.

14 FINANCIAMENTO

Este estudo não recebeu financiamento específico de agências públicas, comerciais ou instituições sem fins lucrativos.

15 CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Bianca Helena Gomes de Azambuja participou da concepção do estudo, formulação da pergunta norteadora, planejamento da estratégia de busca, análise crítica das evidências, interpretação dos resultados e redação do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Weiss B. Synthetic food colors and neurobehavioral hazards: the view from environmental health research. *Environ Health Perspect.* 2012;120(1):1-5. doi:10.1289/ehp.1103827.
2. Schab DW, Trinh NHT. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr.* 2004;25(6):423-434. doi:10.1097/00004703-200412000-00007.
3. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9598):1560-1567. doi:10.1016/S0140-6736(07)61306-3.
4. Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(1):86-97.e8. doi:10.1016/j.jaac.2011.10.015.
5. Miller MD, Steinmaus C, Golub MS, Castorina R, Thilakartne R, Bradman A, Marty MA. Potential impacts of synthetic food dyes on activity and attention in children: a review of the human and animal evidence. *Environ Health.* 2022;21(1):45. doi:10.1186/s12940-022-00849-9.