

INTOLERÂNCIAS E EFEITOS TÓXICOS DO GLUTAMATO MONOSSÓDICO

Joel Faintuch

1. INTRODUÇÃO

Amplamente utilizado em todas as partes do mundo desde a primeira metade do século XX, o glutamato monossódico (MSG) tem sido associado com variadas queixas e suspeitas. O marco histórico foi, provavelmente, a publicação, no *New England Journal of Medicine*, em 1968, do artigo de Kwok (1968), intitulado *Chinese restaurant syndrome*, no qual sintomas transitórios e inespecíficos, porém incômodos, com mal estar, entorpecimento e palpitações, eram desencadeados pela cozinha oriental.

Ao longo do tempo, essa síndrome se popularizou e passou a abranger praticamente toda manifestação aguda após o consumo de alimentos contendo qualquer quantidade de MSG, desde hiperemia facial (*flushing*), cefaleia, dor na nuca e nas costas até manifestações sistêmicas como sudorese, taquicardia, tontura e síncope.

Em décadas mais recentes, um acirrado debate tem sido travado sobre o possível papel do MSG na deflagração da enxaqueca, das alergias em crianças e adultos, além de outras reações indesejáveis. A polêmica mais recente diz respeito à possível toxicidade neurológica dos glutamatos no lactente, e suas possíveis

consequências para o advento de sequelas a longo prazo, tais como hiposecreção de hormônio do crescimento e obesidade. Todos esses aspectos serão revisados no presente capítulo.

2. ENXAQUECA

Cerca de 46% da população mundial padecem de algum tipo de dor de cabeça, sendo 11% vítimas de enxaqueca (Stovner *et al.*, 2007). Mulheres em idade fértil são particularmente suscetíveis, e as crises podem ser incapacitantes. Ainda que se trate de entidade com quadro clínico consistente, seus fatores precipitantes são diversificados e incompletamente compreendidos.

Fenômenos vasomotores certamente contribuem para a sensação de latejamento característica dessa entidade, principalmente no sistema trigeminovascular. Métodos de imagem aplicados ao tronco cerebral assinalam transtornos na modulação sensorial, de tal sorte que alguns propõem a reclassificação desta moléstia como uma dismodulação sensorial (Goadsby, 2007).

As associações clínicas são numerosas e abrangem de tensão pré-menstrual e uso de contraceptivos, até exercício, de contingências físicas como frio e grandes altitudes, ou ainda de transtornos hemodinâmicos como persistência do forâmen oval, até problemas articulares como artrose têmporo-mandibular, e mesmo estresse psicológico apenas.

Alimentos e bebidas não poderiam faltar nessa miscelânea, em especial os que contêm aminas vasomotoras. Também, indivíduos que se categorizam como intolerantes ao MSG apontam cefaleia entre seus desconfortos.

No seu conjunto, tais gatilhos abrangem queijos, principalmente aqueles longamente processados ou curados e contendo tiramina, chocolate (fatores incriminados: fenil etilamina, teobromina), enlatados e frios industrializados com nitritos ou nitratos, além dos já consignados alimentos industrializados ou temperados com MSG. Não estão isentos os laticínios e iogurtes, bem como os sorvetes. Corantes e aditivos em geral (ácido benzoico, amarelo tartrazina) são julgados suspeitos, porém alimentos não processados, como frutas cítricas, nozes e condimentos naturais, já foram igualmente acusados.

Comidas gordurosas e frituras estão no rol dos suspeitos e no âmbito das bebidas, ao lado do clássico vinho tinto; não escapam cerveja, café, chá e refrigerantes do grupo “cola” (Hämäläinen, 2006).

Protocolos bem desenhados não evidenciam benefícios da exclusão sistemática de MSG ou outros alimentos questionáveis nos portadores de enxaqueca.

Em crianças, a utilização de uma dieta restrita em aminas vasomotoras não foi mais benéfica que a recomendação de ingerir mais fibras durante as refeições (Hämäläinen, 2006).

Uma norma oficial recente da *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* e do *American College of Allergy, Asthma and Immunology* (Chapman *et al.*, 2006) não descarta a possibilidade de situações individuais em que reações do tipo cefaleia ocorram. Entretanto, deixa claro que autodiagnósticos ou meras impressões clínicas não são substitutos para um levantamento científico das queixas. Testes padronizados, tanto de supressão como de reintrodução dos nutrientes em questão, são referendados, preferentemente de forma mascarada (utilização cega) e com aferição dos sintomas mediante fichas validadas de dor e sintomatologia geral.

3. SÍNDROME DO RESTAURANTE CHINÊS

Quanto à complexa e quase lendária síndrome, há poucas provas de que o MSG seja de fato responsável. Freeman (2006) lista perto de duas dezenas de estudos, ao longo de três décadas, que visaram reproduzir e elucidar a citada reação. A maioria utilizou metodologia inadequada ou casuísticas modestas, e os de melhor qualidade revelaram-se negativos.

O estudo mais notável foi conduzido em 2000 por pesquisadores de quatro das mais renomadas instituições universitárias norte-americanas, a saber *Harvard Medical School*, *Boston University*, *University of California Los Angeles (UCLA)* e *Northwestern University*. O protocolo era duplo-cego, controlado por placebo, e envolvia testes com doses crescentes de MSG. Apenas indivíduos com antecedentes positivos para intolerância ao MSG foram arrolados, e o questionário cobria cefaleia, rubor (*flushing*), queimação, desconforto muscular e fraqueza generalizada. Uma dose alta de MSG era fornecida no primeiro protocolo (5 g), seguida de doses menores, gradualmente incrementadas até alcançar novamente 5 g. Dentre 130 indivíduos randomizados, não mais que 2 (1,5%), se mostraram consistentes nas suas respostas, bem menos que o justificado pelo acaso (Geha *et al.*, 2000).

Não se pode negligenciar, tampouco, o fato de que certos alimentos chineses, assim como alguns orientais de outras procedências, podem ser ricos em sódio ou gordurosos e são, com frequência, acompanhados de quantidades apreciáveis de bebidas alcoólicas, o que poderia justificar vários dos sintomas. Em síntese, conclui-se pela inexistência de fundamentos confiáveis a favor dessa complicação (Freeman, 2006; Geha *et al.*, 2000).

4. REAÇÕES ALÉRGICAS

São muitos os efeitos adversos atribuídos, em crianças e adultos de todas as partes do globo, a respostas de carácter imunoalérgico, abrangendo de queixas relativamente modestas orais e gastrointestinais a catástrofes como choque anafilático e parada cardiorrespiratória. Os agressores mais comuns, talvez, sejam os ácaros e outras partículas microscópicas de poeira doméstica, porém, a exemplo do que foi enunciado para as cefaleias, dúzias de outros agentes já foram incriminados, de respostas ao frio e ao exercício a drogas, poluentes, cosméticos e objetos de uso pessoal ou industrial.

É sabido que o organismo pode se hiperssensibilizar a antígenos mediante ingestão, inalação, contato cutâneo, injeção parenteral e até mesmo por transfusão sanguínea. Os alimentos mais realçados, neste contexto, são leite de vaca, ovo, crustáceos e outros frutos do mar, chocolate e amendoim, além dos suspeitos habituais, que são os conservantes, corantes e aditivos dos alimentos condimentados ou industrializados. No entanto, as compilações são tão vastas que se afirma, sem muito exagero, que apenas a água nunca esteve envolvida.

Em relação ao MSG, as atenções costumam se dirigir para anormalidades cutâneas (urticária, angioedema) e respiratórias (asma, broncoespasmo). A *American Academy of Allergy* e o *American College of Allergy, Asthma and Immunology* salientam que, embora casos individuais de urticária, angioedema e asma sejam relatados na literatura, estudos sistemáticos controlados com placebo foram incapazes de demonstrar reativação de urticária crônica, ou deflagração de crises de asma, durante suplementação de tal preparado (Chapman *et al.*, 2006).

É representativa a investigação de Woods *et al.* (1998), onde doses de 1 g e de 5 g de MSG foram administradas a indivíduos declaradamente sofreadores de crises asmáticas induzidas por tal composto. Nenhum dos casos testados apresentou redução da FEV1 (volume expiratório forçado de um minuto), marcador clássico de espasmo, secreção e outras disfunções bronquiolares utilizado na aferição do desempenho respiratório (Woods *et al.*, 1998).

5. TOXICIDADE NEUROLÓGICA

Não há dúvidas de que animais recém-nascidos submetidos a doses muito elevadas de MSG sofrem danos permanentes no sistema nervoso central, concentrados principalmente no núcleo arqueado, mas também no núcleo ventromedial, no hipocampo, no estriado e no córtex. Aumento da reatividade das células da glia é também registrado, e efeitos semelhantes no conceito seguem-se à

suplementação de MSG para ratas grávidas, porém as doses necessitam ser ainda mais elevadas.

A suscetibilidade do cérebro de animais no início da vida ao glutamato em ofertas farmacológicas é conhecida desde 1969 (Olney & Sharpe, 1969), tendo dado origem à teoria da lesão neuronal excitotóxica. De forma simplificada, trata-se da possibilidade dos mesmos mediadores que excitam os neurônios, em condições fisiológicas habituais, infligirem destruição dos receptores quando fornecidos em quantidades suprafisiológicas. Entretanto, trata-se de princípio mais amplo, válido para diversos outros neurotransmissores e não apenas para o glutamato.

O glutamato, como já se aludiu em outros capítulos, é mediador essencial e dotado de múltiplas ações no sistema nervoso, e também fora dele. Um exagero no seu aporte, em espécies suscetíveis e desenhos experimentais particulares, seria nocivo e justificaria consequências das mais variadas. Tais desdobramentos podem incluir obesidade hipotalâmica, em alguns modelos, progredindo para diabetes, degeneração da retina, aumento da resposta inflamatória em certos órgãos, à custa do fator de necrose tumoral alfa e aumento do estresse oxidativo, com redução de glutathione em mais alguns órgãos (Farombi & Onyema, 2006; Racz *et al.*, 2006; Xu *et al.*, 2005), embora se saiba que a barreira hematoencefálica é altamente seletiva para a passagem de aminoácidos, não havendo migração pura e simples do plasma para o líquido cefalorraquidiano.

O maior equívoco atribuído ao MSG nos últimos anos seria a responsabilidade pela eclosão da epidemia de obesidade mundial, com base numa somatória de dados epidemiológicos e achados experimentais. Em roedores tratados com doses de 2,5 até 5 g de MSG por dia (equivalente a 6,3-12,5 g/kg p.c., ou em números redondos, 450-900 g por dia de MSG para um adulto de 70 kg), detecta-se voracidade, obesidade e queda do hormônio do crescimento, que reduz o crescimento ósseo. Ao mesmo tempo, a população de alguns países exibe altos níveis de obesidade e, pelo menos em alguns levantamentos epidemiológicos, a obesidade grave se associa à estatura abaixo da média. A dedução lógica, portanto, seria de que a causa da epidemia internacional seria o consumo crônico de MSG presente em muitos alimentos industrializados (Hermanussen *et al.*, 2006).

Embora criativa, esta hipótese se ressentia de algumas falhas cruciais. Nunca se demonstrou voracidade, obesidade ou queda do hormônio do crescimento em humanos de qualquer idade, ingerindo MSG sob a forma de alimentos industrializados ou recebendo glutamatos na dieta enteral ou parenteral, em qualquer dos volumes e regimes de oferta disponíveis.

Estima-se que um adulto médio incorpore, por dia, em torno de 12 g de glutamatos, posto que o ácido glutâmico está bem representado em alimentos centrais da dieta, como leite (20% da proteína) e carne (16%). Suas fontes seriam, portanto: glutamato estrutural das proteínas da alimentação (10 g); glutamato livre – presente em queijos maturados, vegetais e outros (1 g); e tempero MSG, industrializado com os alimentos ou adicionado durante a refeição (0,4 g) (Beyreuther *et al.*, 2007).

A ingestão diária de MSG, conseqüentemente, costuma ser modesta em valor absoluto, e ainda menos significativa se diluída no conjunto total de glutamatos consumidos, o que equivale a menos de 5%. Não há como comparar tal ganho com as proporções de 450 g ou 900 g diárias necessárias para transpor ao ser humano as condições experimentais citadas anteriormente (Hermanussen *et al.*, 2006).

Outrossim, se há uma região no planeta onde o MSG é usado secularmente e de forma quase obrigatória nas refeições, esta é o Extremo Oriente, que se caracteriza exatamente por exibir um dos menores índices de obesidade populacional.

6. TOXICOLOGIA CLÍNICA

O Comitê Conjunto FAO/OMS de Especialistas em Aditivos Alimentares (JECFA) possui critérios bem padronizados para estabelecer a ingestão segura de qualquer nutriente ou aditivo. No seu cerne, estes se baseiam nos níveis máximos da substância em exame que não geram efeitos adversos observáveis (*no observed adverse effect level/NOAEL*).

Para o MSG, tais valores foram estipulados em 16.000 mg/kg p.c., por via oral, ou 500-1.000 mg/kg p.c., em forma injetável. Trata-se de patamares incomparavelmente acima dos moldes dietéticos humanos, mesmo considerando-se os chamados “grandes consumidores” de temperos e alimentos industrializados contendo MSG (Beyreuther *et al.*, 2007).

Em estudos relativamente antigos, voluntários receberam até 147 g de glutamato por dia, durante 30 dias ou mais, sem efeitos adversos perceptíveis (Bazzano *et al.*, 1970). No plano experimental, 6.000 até 7.000 mg/kg p.c./dia foram ofertados para camundongos, durante várias gerações consecutivas, sem que qualquer anormalidade nas sucessivas ninhadas pudesse ser constatada (Anantharaman, 1979).

Caberiam ressalvas para indivíduos com barreira hemoliquórica alterada, conduzindo a uma permeabilidade cerebral excessiva aos glutamatos ingeridos. Tal alteração tipicamente sucede na insuficiência hepática avançada (coma

hepático), na anestesia geral com drogas que afetam o desempenho da barreira e em determinados pacientes neurocirúrgicos. O risco de indução ou agravamento de edema cerebral já foi aqui consignado. Cabe lembrar que temos, aqui doentes graves, em algumas circunstâncias hospitalizados ou mesmo em unidades de cuidados intensivos, de modo que as normas alimentícias do MSG para consumo geral dificilmente se aplicariam (Stover & Kempfski, 1999).

Relata-se aumento da passagem de moléculas grandes para o cérebro em doenças menos dramáticas e de grande distribuição populacional, como diabetes, hipertensão arterial e no envelhecimento, com ou sem doença de Alzheimer (Moody, 2006). Ainda assim, repercussões nocivas para o consumo de MSG dentro dos padrões conhecidos não se encontram registradas na literatura.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo das últimas décadas, o MSG passou pelo crivo das mais importantes entidades profissionais, científicas e regulatórias mundiais, incluindo a Federação das Sociedades Americanas de Biologia Experimental (FASEB), a Administração Federal de Drogas dos Estados Unidos da América (FDA), o Comitê Internacional do Codex Alimentarius (Organização das Nações Unidas), bem como o Comitê Conjunto FAO/OMS de Especialistas em Aditivos Alimentares (JECFA), o Comitê dos *Dietary Reference Intakes* da Academia Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América, bem como numerosas agências públicas de saúde de todas as partes do globo.

Em todas essas oportunidades, ficou caracterizado que o alimento, seja na forma de ácido glutâmico ou dos sais monossódico, potássico, cálcico ou de amônio, não alterava os níveis de glutamato no sangue, leite materno ou placenta, exceto em doses extremas. Sua metabolização era igualmente adequada em lactentes e adultos, até porque se trata de componente integrante do leite materno e do plasma circulante.

Efeitos carcinogênicos, teratológicos, sobre fertilidade ou reprodução não ocorreram em diversas espécies testadas. O camundongo recém-nascido e, em menor grau, outras espécies, se revelaram sensíveis à lesão neurológica, porém as doses plasmáticas requeridas eram tão elevadas que, mesmo com ofertas orais humanas de 10 g de MSG, elas não eram atingidas (Freeman 2006; Beyreuther *et al.*, 2007; Walker & Lupien, 2000).

A síndrome do restaurante chinês e respostas alérgicas ou idiossincráticas ocasionalmente percebidas durante o uso de MSG não ficaram estabelecidas em

estudos prospectivos e controlados. Tal fato não significa que não possam existir casos sensíveis a esse nutriente, porém, não de modo a interferir no excelente perfil de segurança para a população em geral, tanto infantil quanto adulta.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANANTHARAMAN, K. “In utero and dietary administration of monosodium L-glutamate to mice: Reproductive performance and development in a multigeneration study”. In: FILER, L. J. *et al.* (ed.). *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry and Physiology*. New York, Raven Press, 1979, pp. 231-253.

BAZZANO, G.; D’ELIA, J. A. & OLSON, R. E. “Monosodium glutamate: feeding of large amounts in man and gerbils”. *Science*. 169(3951): 1208-1209, 1970.

BEYREUTHER, K. *et al.* “Consensus meeting: monosodium glutamate - an update”. *Eur J Clin Nutr*. 61(3): 304-313, 2007.

CHAPMAN, J. A. *et al.* (eds). “Food allergy: a practice parameter”. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 96(3 Suppl2): S1-S68. 2006.

FAROMBI, E. O. & ONYEMA, O. O. “Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin”. *Hum Exp Toxicol*. 25(5): 251-259, 2006.

FREEMAN, M. “Reconsidering the effects of monosodium glutamate: A literature review”. *J Amer Acad Nurse Pract*. 18(10): 482-486, 2006.

GEHA, R. S. *et al.* “Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate”. *J Allergy Clin Immunol*. 106(5): 973-980, 2000.

GOADSBY, P. J. “Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics”. *Trends Mol Med*. 13(1): 39-44, 2007.

HÄMÄLÄINEN, M. L. “Migraine in children and adolescents: a guide to drug treatment”. *CNS Drugs*. 20(10): 813-820, 2006.

HERMANUSSEN, M. *et al.* “Obesity, voracity, and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite”. *Eur J Clin Nutr*. 60(1): 25-31, 2006.

KWOK, R. H. M. “Chinese-restaurant syndrome”. *New Eng J Med*. 278: 796, 1968.

MOODY, D. M. “The blood-brain barrier and blood-cerebral spinal fluid barrier”. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 10(2): 128-131, 2006.

OLNEY, J. W. & SHARPE, L. G. “Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate”. *Science.* 166(3903): 386-388, 1969.

RACZ, B. *et al.* “The neuroprotective effects of PACAP in monosodium glutamate-induced retinal lesion involve inhibition of proapoptotic signaling pathways”. *Regul Pept.* 137(1-2): 20-26, 2006.

STOVER, J. F. & KEMPSKI, O. S. “Glutamate-containing parenteral nutrition doubles plasma glutamate: a risk factor in neurosurgical patients with blood brain-barrier damage?”. *Crit Care Med.* 27(10): 2252-2256, 1999.

STOVNER, L. J. *et al.* “The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide”. *Cephalalgia.* 27(3): 193-210, 2007.

WALKER, R. & LUPIEN, J. R. “The safety evaluation of monosodium glutamate”. *J Nutr.* 130(4S Suppl):1049S-52S, 2000.

WOODS, R. K. *et al.* “The effects of monosodium glutamate in adults with asthma who perceive themselves to be monosodium glutamate-intolerant”. *J Allergy Clin Immunol.* 101(6 Pt 1): 762-771, 1998.

XU, L. *et al.* “Effect of glutamate on inflammatory responses of intestine and brain after focal cerebral ischemia”. *World J Gastroenterol.* 11(5): 733-736, 2005.

