

Efeito do consumo do glutamato monossódico durante o período de gestação e lactação sobre o comportamento da prole no labirinto em cruz elevado

Effect of monosodium glutamate consumption during pregnancy and lactation on offspring behavior in the elevated plus maze

Renata Maria Rodrigues Salzano¹; Ana Paula Rocha de Melo¹; Juliana Maria Carrazzone Borba¹; Maria Surama Pereira da Silva^{1*}

RESUMO

O glutamato monossódico (GMS) é o sal sódico do L-glutamato ou ácido glutâmico. Este trabalho analisou a relação do consumo de GMS durante o período de gestação (G) e lactação (L) sobre o desenvolvimento comportamental da prole labirinto em cruz elevado (LCE). Ratas *Wistar* foram alimentadas com dieta Padrão do Biotério - PB (Grupo controle C) ou dieta PB acrescida de 10% de GMS (Grupo experimental - E) durante o período G e L. Após o desmame os animais machos foram mantidos com a mesma dieta de suas mães. Os animais foram pesados nos dias 1, 7, 14 e 21 do período L e ao completarem 35 dias de idade. No 35º dia foram submetidos ao teste no LCE por 5 minutos. Foram observadas diferenças significativas no peso corporal (g) dos filhotes no grupo E em relação ao grupo C apenas no dia 1. O número de entradas nos braços fechados (BF) foi significativamente maior no grupo E quando comparado ao C. Quanto ao número de entradas nos braços abertos (BA), tempo gasto no BA e BF não foram observadas diferenças significativas entre os grupos estudados. O consumo materno de uma dieta à base de GMS altera o peso corporal da prole ao nascimento, bem como, altera o comportamento locomotor nos filhotes.

Palavras-chave: Labirinto em Cruz Elevado; Glutamato Monossódico; Gestação; Lactação; Ratos.

ABSTRACT

Monosodium glutamate (MSG) is the sodium salt of L-glutamate or glutamic acid. This study analyzed the relationship of MSG consumption during the period of gestation (G) and lactation (L) on the behavioral development of the offspring in the elevated plus maze (ECL). Wistar rats were fed a diet Standard Animal House (S) (Control Group C) or S diet plus 10% MSG (Experimental Group - E) during G and L. After weaning the male animals were maintained on the same diet of their mothers. The animals were weighed on days 1, 7, 14 and 21 during the L period and when they reached 35 days of age. On the 35th day, the animals were submitted to the test in the LCE for 5 minutes. Significant differences in body weight (g) of pups in the E group compared to the C group were observed for only 1 day. The number of entries in the closed arms (CA) was significantly higher in the E group when compared to the C. As for the number of entries in the open arms (OA) time spent in the CA and OA no significant differences were observed between the groups studied. Maternal consumption of a monosodium glutamate-based diet alters the offspring's body weight at birth, as well, as alters locomotor behavior in pups.

Keywords: Elevated Plus Maze; Monosodium Glutamate; Pregnancy; Lactation; Rats.

¹- Universidade Federal de Pernambuco

* E-mail: maria.spsilva@ufpe.br

INTRODUÇÃO

O glutamato monossódico (GMS) é um aminoácido não-essencial, comumente encontrado na natureza e é representado na forma de sal sódico do L-glutamato ou ácido glutâmico (GLU) (YAMAGUCHI, 1979; JINAP; HAJEB, 2010). A maior quantidade de GLU é obtida através de alimentos proteicos, e uma pequena parte é encontrada nos alimentos na forma de glutamato livre e GMS (FERNSTROM, 2000). Este é utilizado na culinária como condimento alimentar e também como substituto do sal de cozinha (FRIEDER; GRIMM, 1984; BETRAN *et al.*, 1992).

Dos vários alimentos que apresentam GMS em sua composição, podem ser citados: *snacks*, comidas congeladas e *fast foods*. Adiciona-se este tempero ao alimento levando-se em consideração o produto final desejado, contudo, este aditivo possui como característica o fato de ser auto-limitante, isto significa que, a partir do momento que a sua adição apresentar o gosto esperado, se acrescido de uma quantidade a mais ao alimento, o resultado não será alterado (IGIS, 2011).

Ao ser adicionado aos alimentos o GMS, através da sua ação nas papilas gustativas, salienta o sabor do alimento, podendo, desta forma, aumentar o consumo alimentar (TAYLOR-BURDS *et al.*, 2004; DINIZ *et al.*, 2005). Este sabor diferenciado é denominado "umami" que, em japonês, significa "saboroso" (SOLMS, 1969; KAWAMURA; KARE, 1987). O gosto "umami" é considerado, supostamente, o quinto gosto básico (KAWAMURA; KARE, 1987; KAWAMURA *et al.*, 1991).

A utilização do GMS como aditivo alimentar é considerada segura pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas para Alimentos e Agricultura (FAO) através do Comitê Misto de Peritos em Aditivos Alimentares (JECFA), e também pela *US Food and Drug Administration* (US FDA), entre outros órgãos de regulamentação regionais e nacionais (IGIS, 2011). Contudo, diversos estudos têm demonstrado efeitos negativos deste realçador de sabor na saúde, entre eles destaca-se a Síndrome do restaurante chinês (ou complexo de sintomas relacionados ao GMS), a qual foi retratada inicialmente por Kwok no ano de 1968 como uma síndrome cujos sintomas variam de dores na cabeça ou pescoço, palpitações, taquicardia, angioedema, dificuldades respiratórias, asma, rinite, dermatite atópica, urticária e fraqueza (GANN, 1977; RATNER; ESHEL; SHOSHANI, 1984; ALLEN; DELOHERY; BAKER, 1987; SETTIPANE, 1987; VAN BEVER; DOCX; STEVENS, 1989; WILLIAMS; WOESSNER, 2009).

O glutamato (GLU) é um aminoácido que exerce a função de neurotransmissor excitatório no Sistema Nervoso Central (SNC), sendo o mais abundante nesse sistema. Cerca de 75% da atividade excitatória do cérebro depende dele, por esta razão, sua atuação no SNC tem sido objeto de estudos. (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

Em animais de laboratório, a administração de GMS durante o período neonatal quando a barreira hematoencefálica ainda não está totalmente desenvolvida, desencadeia a destruição de células neurais localizadas no SNC, prejudicando várias regiões cerebrais (OLNEY, 1969; URENA-GUERRERO *et al.*, 2009) Consequentemente, ao alcançar a vida adulta, esses animais apresentam déficits comportamentais (HORVATH *et al.*, 2013; ROSA *et al.*, 2015) e distúrbios neuroquímicos (LOPEZ-PEREZ; URENA-GUERRERO; MORALES-VILLAGRAN, 2010; QUINES *et al.*, 2014). Kondoh, Mallick e Torii (2009) demonstram que a ingestão de GMS está associada direta ou indiretamente ao aumento da estimulação de certas regiões do cérebro; relataram que a estimulação dos receptores l-glutamato no intestino pelo glutamato luminal ativa as fibras nervosas aferentes vagais estimulando regiões cerebrais, tais como o núcleo habenular que influencia outras regiões do cérebro. Do mesmo modo, estudos têm demonstrado que a presença luminal de glutamato ativa o circuito do sistema de recompensa cerebral: foi observado que a carga intragástrica de GMS ativa significativamente o córtex insular, a amígdala e as regiões hipotalâmicas, incluindo o hipotálamo lateral, o hipotálamo dorsomedial e a área pré-óptica medial (TSURUGIZAWA *et al.*, 2009; TSURUGIZAWA; TORII, 2010).

Quanto às alterações comportamentais, estudos anteriores demonstraram que a administração neonatal do GMS induz comportamentos depressivos e ansiogênicos em ratos jovens, os quais estavam relacionados com o aumento da captação da serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT) nos córtices cerebrais (QUINES *et al.*, 2014) e com o aumento da sensibilidade de neurônios serotoninérgicos (PHELIX; HARTLE, 1990).

Em animais adultos, o tratamento com GMS produziu alterações comportamentais e déficits cognitivos (PRADHAN; LYNCH, 1972; BERRY *et al.*, 1974; IWATA *et al.*, 1979; VORHEES *et al.*, 1979; SQUIBB *et al.*, 1981; KLINGBERG; BRANKACK; KLINGBERG, 1987; FISHER *et al.*, 1991; ISHIKAWA *et al.*, 1997; ALI *et al.*, 2000; HETEM; GRAEFF, 2004; HLINAK; GANDALOVICOVA; KREJCI, 2005). Estudo realizado por Vitor-de-lima *et al.* (2017) observaram, em animais que receberam por gavagem GMS na dose de 1 ou 2 g/kg, uma diminuição na exploração dos braços abertos do labirinto em cruz elevado (LCE), ou seja, a administração de GMS promoveu um efeito ansiogênico.

Os efeitos do consumo de Glutamato Monossódico durante o período de gestação e lactação sobre o comportamento da prole no LCE não tem sido investigado de forma sistemática. O presente trabalho analisou a relação do consumo de glutamato monossódico durante o período de gestação e lactação sobre o desempenho comportamental da prole no labirinto em cruz elevado (LCE), como meio de avaliar a ansiedade.

METODOLOGIA

Sujeitos

Foram utilizadas 4 ratas albinas Wistar, da espécie *Rattus norvegicus*, fêmeas virgens, provenientes do Biotério do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, com 90 dias de idade. As ratas foram acasaladas e após o nascimento dos filhotes foram formadas as ninhadas experimentais composta por 8 filhotes (6 machos e 2 fêmeas).

Dietas

Foram utilizadas dietas Padrão do Biotério – Presence ratos e camundongos (Grupo Controle; C) Padrão Biotério - Presence acrescida de 10% de GMS (Grupo Experimental; E).

Procedimentos Gerais

Gestação e Lactação

Desde o período gestacional, a partir do momento da fecundação, as ratas-mães foram alimentadas com dietas padrão do biotério e padrão do biotério com 10% de GMS (respectivamente, grupos Controle e Experimental). Tal alimentação persistiu durante o período de lactação, até os 21 dias de nascidos.

Desmame e Pós-lactação

Aos 21 dias de idade realizou-se o desmame, sendo os filhotes machos reservados para os fins deste estudo.

Após o desmame, os animais foram mantidos com a mesma dieta de suas mães e água “*ad libitum*”, até completar 35 dias de idade.

Peso Corporal dos Filhotes

O peso corporal dos filhotes foi averiguado nos dias 1, 7, 14 e 21 do período de lactação e ao completarem 35 dias de idade.

Grupos

Os animais foram divididos em dois grupos distintos, de acordo com a dieta a ser utilizada, a saber:

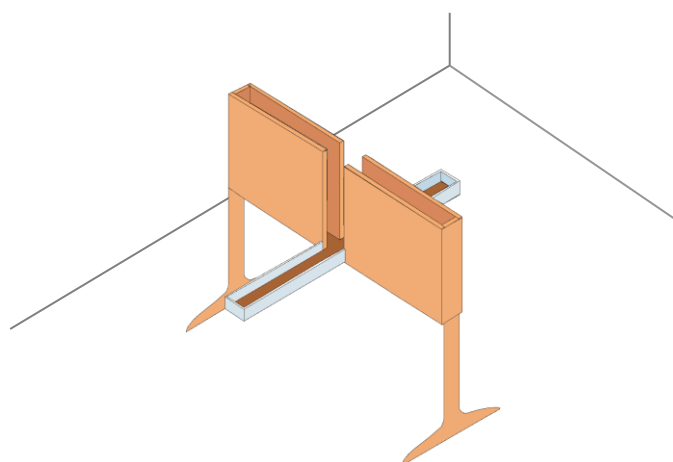
Grupo C (n=12) – Controle - alimentado com dieta padrão do biotério;

Grupo E (n=9) – Experimental - alimentado com dieta padrão do biotério contendo glutamato monossódico a 10%.

Equipamentos

O labirinto em cruz elevado (LCE) foi construído em madeira com dois braços abertos de 50×10 cm, perpendiculares a dois braços fechados ($50 \times 10 \times 40$ cm elevados a uma altura de 50cm do piso, como descrito por Pellow *et al.* (1985). Sob iluminação com uma luz vermelha de 40W, o teste comportamental foi filmado, usando-se para isto uma câmera de alta sensibilidade conectada a um computador provido de placa de vídeo e software para o registro das imagens. Este equipamento ficou localizado na sala ao lado da sala de testes.

Figura 1 - Desenho esquemático do Labirinto em Cruz Elevado - LCE



Fonte: Elaborada pelo autor (2003)

Teste do Labirinto em Cruz Elevado

O teste comportamental foi realizado quando os filhotes atingiram 35 dias de idade. Ocorrendo sempre no período da manhã (entre 10:00 e 14:00 hs), com duração de 5 minutos. No início do teste, cada animal foi colocado no centro do labirinto com a cabeça voltada para um dos braços fechados. Ao final do teste de cada animal, o labirinto foi higienizado com solução de álcool a 10%. A sessão foi filmada por uma câmera de

vídeo, instalada no teto da sala experimental, para análise posterior (com o software x-plo-rat 2005) das seguintes categorias comportamentais:

- Número de entradas nos braços abertos (EA) e fechados (EF): foi considerada uma entrada quando o animal entrou com as quatro patas no braço;

- Tempo gasto em cada um dos braços;

Análise Estatística

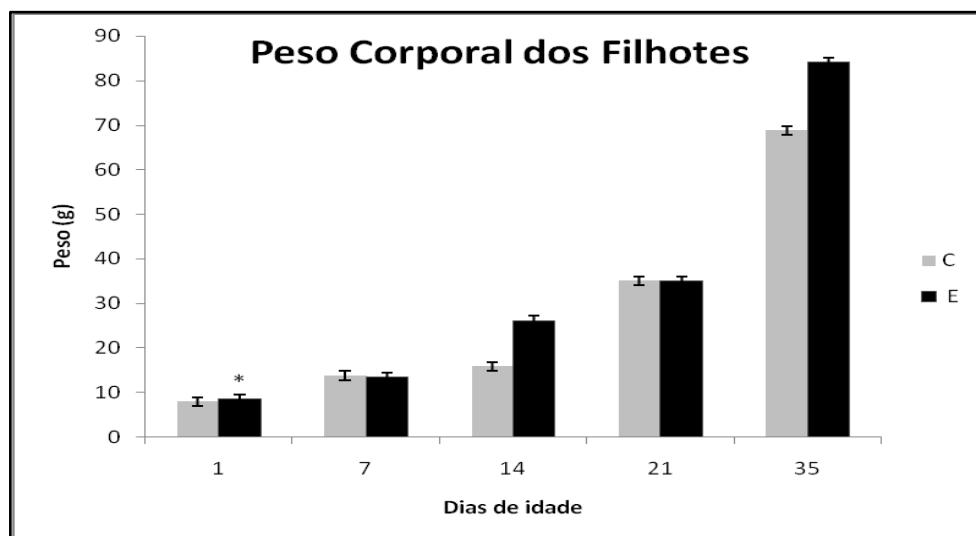
Para analisar os dados de peso corporal e teste no Labirinto em Cruz Elevado (LCE) foi empregado o teste “t” de Student. Consideram-se estatisticamente significativos os valores de p menores que 0,05 ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Foi verificada uma diferença significativa entre os grupos estudados quanto ao peso corporal no primeiro dia de idade. Os animais do grupo experimental apresentaram maior peso ao nascer quando comparados aos do grupo controle (Figura 2).

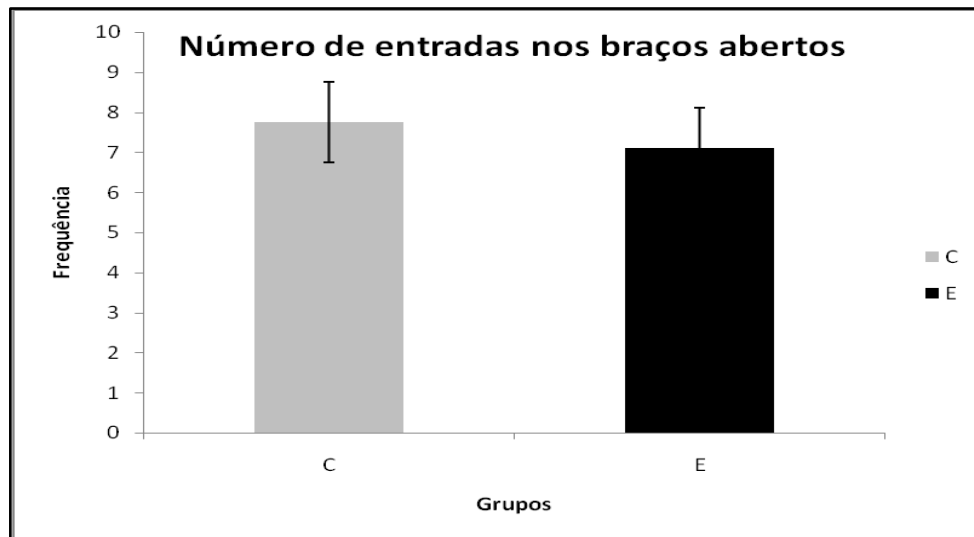
Quanto ao número de entradas nos braços abertos, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos estudados (Figura 3).

Figura 2 - Peso corporal dos filhotes. As colunas representam as médias dos valores e as barras representam EPM (erro padrão da média) de cada grupo. ■ Grupo C – grupo controle do 1o ao 14 dia ($n=8$) e nos dias 21 e 35 ($n=6$); ■ Grupo E – grupo experimental no 1o dia de idade ($n=7$), nos dias 7 e 14 ($n=13$) e no 21 e 35o ($n=9$). * $p < 0,05$.



Fonte: Elaborada pelo autor (2022)

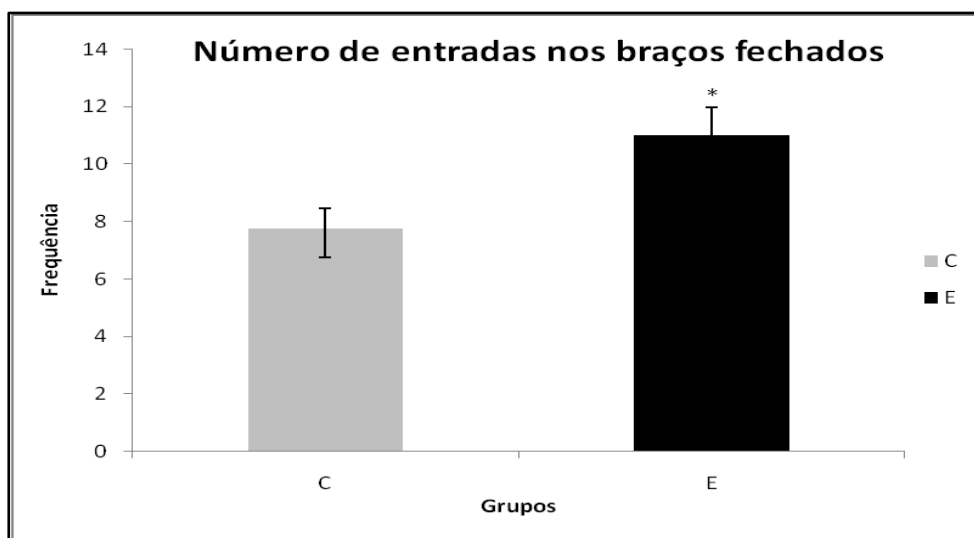
Figura 3 - Número de Entrada nos braços abertos do LCE. As colunas representam as médias dos valores e as barras representam EPM (erro padrão da média) de cada grupo. ■ Grupo C – grupo controle (n= 12); ■ Grupo E – grupo experimental (n=9).



Fonte: Elaborada pelo autor (2022)

Como pode ser observado na Figura 4, no grupo experimental o número de entradas nos braços fechados foi significativamente maior que o do grupo controle.

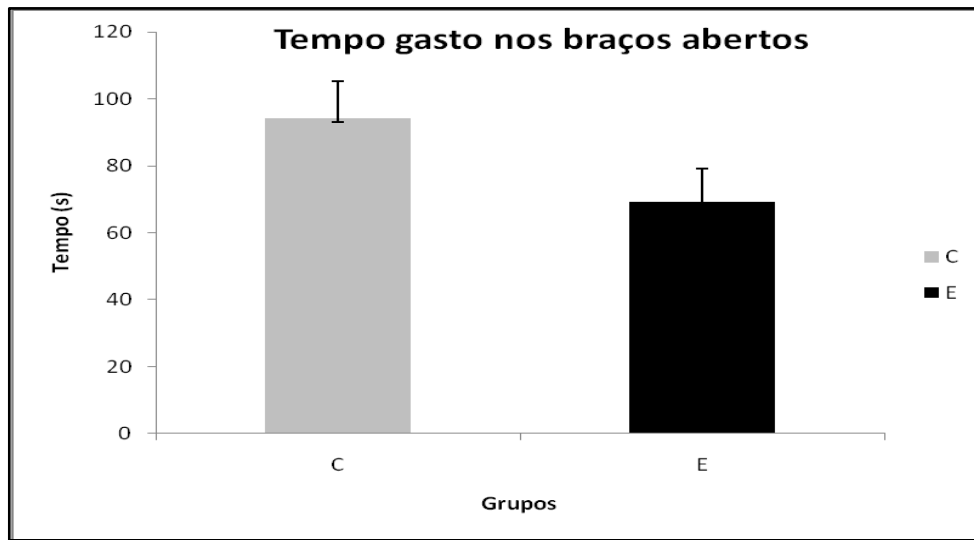
Figura 4 - Número de entradas nos braços fechados do LCE. As colunas representam as médias dos valores e as barras representam EPM (erro padrão da média) de cada grupo. ■ Grupo C – grupo controle (n= 12); ■ Grupo E – grupo experimental (n=9). * $p < 0,05$.



Fonte: Elaborada pelo autor (2022)

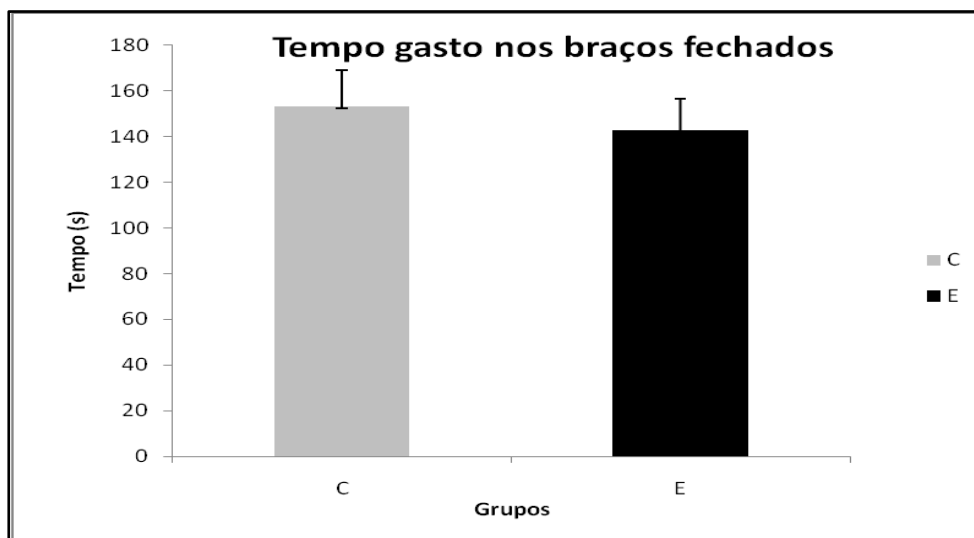
Com relação ao tempo gasto nos braços abertos (Figura 5) e ao tempo gasto nos braços fechados (Figura 6) não foi constatada diferença significativa entre os grupos.

Figura 5- Tempo gasto nos braços abertos do LCE. As colunas representam as médias dos valores e as barras representam EPM (erro padrão da média) de cada grupo. ■ Grupo C – grupo controle (n= 12); ■ Grupo E – grupo experimental (n=9).



Fonte: Elaborada pelo autor (2022)

Figura 6 - Tempo gasto nos braços fechados do LCE. As colunas representam as médias dos valores e as barras representam EPM (erro padrão da média) de cada grupo. ■ Grupo C – grupo controle (n= 12); ■ Grupo E – grupo experimental (n=9).



Fonte: Elaborada pelo autor (2022)

DISCUSSÃO

Os animais do grupo experimental apresentaram maior peso ao nascer em relação ao grupo controle, este achado discorda com o estudo de Souza (1999), o qual não observou em animais tratados com injeção de glutamato monossódico (GMS) do primeiro ao quinto dia de vida diferença quanto ao ganho ponderal. Bem como se contrapõe ao estudo de Diemen (2008), onde houve diminuição no padrão de ganho de peso ao nascer até o 21^o dia de idade, nos animais que receberam ração acrescida de 10 ou 20% de GMS. Resultado inverso também foi observado por Onalapo *et al.* (2018), que verificaram um decréscimo no ganho de peso no grupo experimental que receberam ração acrescida com 0,1, 0,2 ou 0,4g/kg de GMS. Estes achados demonstram que a repercussão no ganho ponderal pode variar conforme a via de administração e a concentração do GMS.

Quanto ao desempenho no labirinto em cruz elevado (LCE), o número de entradas nos braços fechados (EF) foi maior no grupo experimental, quando comparados ao controle, este resultado corrobora com o estudo de Onalapo *et al.* (2017), o qual demonstra um aumento significativo no número de entradas nos braços fechados dos animais tratados agudamente com GMS por gavagem na dose 80 mg/kg e um diminuição significativa nas doses de 160 e 320 mg/kg. A administração crônica de GMS não altera significativamente o número de entradas nos braços fechados, quando comparada a administração aguda. A categoria comportamental número de entradas nos braços fechados é utilizada para análise da atividade locomotora. Os resultados encontrados revelam que a repercussão sobre a atividade locomotora de animais tratados com GMS varia de acordo com a concentração da substância.

Em relação ao número de entradas nos braços abertos (EA), não foi verificado diferença significativa entre os grupos, divergindo do estudo de Rosa *et al.* (2016), que encontraram um decréscimo no número de entradas nos braços abertos em animais tratados com injeção subcutânea de GMS na dose 4 g/kg/dia, do nascimento até o 10^o dia de idade. Resultado semelhante foi verificado no estudo de Onalapo *et al.* (2017), que revelou um decréscimo significativo no número de entradas nos braços abertos, ao administrar agudamente GMS na dose de 80mg/kg no grupo experimental. Por outro lado, a administração de GMS nas doses de 160 e 320 mg/kg mostrou um aumento no número de entradas nos braços abertos. O mesmo foi observado na administração crônica. Ou seja, a administração crônica de GMS não altera significativamente o número de entradas nos braços abertos quando comparado a administração aguda.

No que diz respeito ao tempo gasto nos braços abertos, não houve diferença relevante entre os grupos, este resultado difere do de Pozzer e Oliveira (2007), onde as porcentagens de tempo nos braços abertos diminuíram com maior efetividade nos animais experimentais tratados com glutamato na dose de 3 mg/kg quando comparada as demais (1, 5 e 10 mg/kg i.p.) e em relação ao grupo controle. O estudo de Onalapo *et al.* (2017) mostrou uma diminuição significativa no tempo gasto nos braços abertos com administração aguda de GMS na dose de 80mg/kg e um aumento significativo nas doses de 160 e 320 mg/kg, em comparação ao controle. Com administração crônica, o tempo de permanência nos braços diminuiu com GMS na dose de 80mg/kg e aumentou nas doses de 160 e 320 mg/kg. Em suma, a administração crônica de GMS na dose de 80 mg/kg diminuiu significativamente o tempo gasto nos braços fechados em comparação a administração aguda, enquanto nas doses de 160 e 320 mg/kg, a porcentagem de tempo gasto nos braços abertos aumentou significativamente. A análise do estudo demonstra que o efeito do GMS varia de acordo com a concentração: a dose de 80mg/kg parece exercer efeito ansiogênico, por outro lado, as doses de 160 e 320 mg/kg tem efeito ansiolítico. Outro trabalho, realizado por Rosa *et al.* (2016), utilizando a via subcutânea para administração do GMS a 4g/kg/dia também verificou um menor tempo de permanência nos braços abertos em relação ao controle.

Quanto ao tempo gasto nos braços fechados, também não indicou diferença significativa entre os grupos, este achado é oposto ao encontrado no estudo de Rosa *et al.* (2016), no qual o tempo nos braços fechados foi significativamente maior em animais tratados com injeção subcutânea de GMS (4g/kg/dia). A pesquisa realizada por Onalapo *et al.* (2017), por sua vez, mostrou um decréscimo significativo no tempo gasto nos braços fechados apenas quando administrado o GMS por gavagem na dose 320 mg/kg, tanto na administração aguda como na crônica. Resultado semelhante também foi encontrado por Onalapo *et al.* (2018) em estudo utilizando ração acrescida de 0.1, 0.2 ou 0.4 g/kg de GMS.

As variações metodológicas quanto às vias de administração e concentração de glutamato monossódico observadas nos diversos estudos podem ser a razão para as divergências encontradas quanto aos parâmetros comportamentais

CONCLUSÃO

O consumo de uma dieta à base de glutamato monossódico durante o período de gestação e lactação resulta em alterações no peso dos filhotes ao nascimento.

A ingestão materna à base de glutamato monossódico promove alterações no comportamento locomotor nos filhotes pré-adolescentes, a julgar pelos seus desempenhos no labirinto em cruz elevado.

REFERÊNCIAS

ALI, M. M.; BAWAKARI, M.; MISTRA, U. K.; BABU, G.N. Locomotor and learning deficits in adult rats exposed to monosodium-l-glutamate during early life. **Neuroscience Letters**, v. 284, n.1-2, p. 57 -60, 2000.

ALLEN, D. H.; DELOHERY, J.; BAKER, G. Monosodium L-glutamate-induced asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 80, n. 4, p. 530-537, 1987.

BERRY, H. K; BUTCHER, RE; ELLIOT, LA; BRUNNER, RL. The effect of monosodium glutamate on the early biochemical and behavioral development of the rat, **Developmental Psychobiology**, v. 7, n. 2, p. 165-173, 1974.

BÉTRAN, M. A.; ESTORNELL, E.; BARBER, T.; CABO, J. Nitrogen metabolism in obesity induced by monosodium L-glutamate in rats. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 16, n. 8, p. 555-564, 1992.

CAROBREZ, A. P. Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 2, p. 52-58, 2003.

DIEMEN, VV. **Efeito to glutamato monossódico via oral durante a gestação e amamentação na prole de ratas wistar prenhas**. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

DINIZ, Y.S.; FAINE, L.A.; GALHARDI, C. M. *et al.* Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: metabolic syndrome and oxidative stress in rats. **Nutrition**, v. 21, n. 6, p. 749-755, 2005.

FERNSTROM, J. D. Pituitary hormone secretion in normal male humans: acute response to a large, oral dose of monosodium glutamate. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 4, p. 1053-1057, 2000.

FISHER, K. N.; TURNER, R. A.; PINEAULT, G.; KLEIN, J.; SAARI, M. J. The postweaning housing environment determines expression of learning deficit associated with neonatal monosodium glutamate (M.S.G.). **Neurotoxicology and Teratology**, v. 13, p. 507-513, 1991.

FRIEDER, B; GRIMM, VE. Prenatal monosodium glutamate (MSG) treatment given through the mother's diet causes behavioral deficits in rat offspring. **International Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 2, p. 117-126, 1984.

GANN, D. Ventricular tachycardia in a patient with the "Chinese restaurant syndrome". **The Southern Medical Journal**, v. 70, n. 7, 879-881, 1977.

HETEM, L. A. B.; GRAEFF, F. G. **Transtornos de ansiedade**. São Paulo: Atheneu, 2004.

HLINAK, Z.; GANDALOVICOVA, D.; KREJCI, I. Behavioral deficits in adult rats treated neonatally with glutamate. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 27, n. 3, p. 465-473, 2005.

HORVATH, G.; REGLODI, D.; VADASZ, D.; FARKAS, J.; KISS, P. Exposure to enriched environment decreases neurobehavioral deficits induced by neonatal glutamate toxicity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 9, p. 19054–19066, 2013.

IGIS. International Glutamate Information Service – Glutamate and Taste. In: <<http://www.glutamate.org>>. Acesso em: 12 de janeiro de 2022.

ISHIWAKA, K.; KUBO, T.; SHOBANOKI, S.; MATSUMOTO, A.; HATA, H.; ASAI, S. Hippocampal degeneration inducing impairment of learning in rats: model of dementia? **Behavioural Brain Research**, v. 83, n.1-2, p. 39-44, 1997.

IWATA, S.; ICHIMURA, M.; MATSUZAWA, Y.; TAKASAKI, Y.; SASAOKA, M. Behavioral studies in rats injected with monosodium l-glutamate during the early stages of life. **Toxicology Letters**, v. 4, n. 5, p. 345-357, 1979.

JINAP, S.; HAJEB, P. Glutamate: Its applications in food and contribution to health. **Appetite**, v. 55, n. 1, p. 1-10, 2010.

KAWAMURA, Y.; KARE, M. R. **UMAMI: A Basic Taste**. New York: Marcel Dekker, 1987.

KAWAMURA, Y.; KURIHARA, K.; NICOLAIDIS, S.; OOMURA, Y.; WAYNER, M.J. Umami: proceeding of the second international symposium on umami. **Physiology & Behavior**, v. 49, n. 5, p. 833-1030, 1991.

KLINGBERG, H.; BRANKACK, J.; KLIGBERG, F. Long-term effects on behaviour after postnatal treatment with monosodium-l-glutamate. **Biomedica Biochimica Acta**, v. 46, n. 10, p. 705 – 711, 1987.

KONDOH, T.; MALLICK, H. N.; TORII, K. Activation of the gut-brain axis by dietary glutamate and physiologic significance in energy homeostasis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 3, p. 832-837, 2009.

LOPEZ-PEREZ, S. J.; URENA- GUERRERO, M. E.; MORALES VILLAGRAN, A. Monosodium glutamate neonatal treatment as a seizure and excitotoxic model. **Brain Research**, v. 1317, p. 246-256, 2010.

OLIVEIRA, I. R. **Manual de psicofarmacologia clínica**. Rio de Janeiro: Medsi, 1994.

OLNEY, J. W. Brain lesions obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science**, v. 164, p. 719-721, 1969.

ONAOLAPO, A.Y.; ODETUNDE, I.; AKINTOLA, A.S.; OGUNDEJI, M.O.; AJAO, A.; OBELAWO, A. Y.; ONAOLAPO, O. J. Dietary composition modulates impact of food-added monosodium glutamate on behaviour, metabolic status and cerebral cortical morphology in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 417-428, 2018.

ONAOLAPO, O. J.; AREMU, O.S.; ONAOLAPO, A. Y. Monosodium glutamate-associated alterations in open field, anxiety-related and conditioned place preference behaviours in mice. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 390, n. 7, p. 677-689, 2017.

PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S.; BRILEY, M, Validation of open: closed arms entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v.14, p.149-167, 1985.

PHLIX, C. F.; HARTLE, D. K. Systemic glutamate induces degeneration of a subpopulation of serotonin-immunoreactive neurons in the area postrema of rats. **Neuroscience Letters**, v. 117, n.1-2, p. 31–36, 1990.

POZZER, C. P.; OLIVEIRA I. J. Envolvimento do glutamato na ansiedade de ratos no labirinto em cruz elevado. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 5, n. 1-2, p. 51-59, 2007.

PRADHAN, S. N.; LYNCH JR, J. F. Behavioral changes in adult rats treated with monosodium glutamate in the neonatal stage, **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie**, v. 197, p. 301-304, 1972.

QUINES, C. B.; ROSA, S. G.; DA ROCHA, J. T.; GAI, B. M.; BORTOLATTO, C. F.; DUARTE M. M. M. F. *et al.* Monosodium glutamate, a food additive, induces depressive-like and anxiogenic like behaviors in young rats. **Life Sciences**, v. 107, n. 1-2, p. 27–31, 2014.

RATNER, D.; ESHEL, E.; SHOSHANI, E. Adverse effects of monosodium glutamate: a diagnostic problem. **Israel Journal of Medical Sciences**, v. 20, n. 3, p. 252-253,1984.

ROSA, S. G.; QUINES, C. B.; STANGHERLIN, E. C.; NOGUEIRA, C. W. Diphenyl diselenide ameliorates monosodium glutamate induced anxiety-like behavior in rats by modulating hippocampal BDNF-Akt pathway and uptake of GABA and serotonin neurotransmitters. **Physiology & Behavior**, v. 155, p. 1-8, 2016.

ROSA, S. G.; QUINES, C. B.; DA ROCHA, J. T.; BORTOLATTO, C. F.; DUARTE, T.; NOGUEIRA, C. W. Antinociceptive action of diphenyl diselenide in the nociception induced by neonatal administration of monosodium glutamate in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 758, p. 64-71, 2015.

ROTHSTEIN, J. D.; TSAI, G.; KUNEL, R. W.; CLAWSON, L.; CORNBLATH, D. R.; DRACHMAN, D. B.; PESTRONK, A.; STAUCH, B. L.; COYLE, J. T. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. **Annals of Neurology**, v. 28, p. 18-25, 1990.

SETTIPANE, J. A. The restaurant syndromes. **New England and Regional Allergy Proceedings**, v. 8, n. 1, p. 39-46, 1987.

SOLMS, J. The taste of amino acids, peptides, and proteins. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 17, p. 686-688, 1969.

SOUZA, F. **Modelo experimental de obesidade induzida em ratos através do glutamato monossódico. Avaliação biométrica.** Dissertação (mestrado). Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 1999.

SQUIBB, R. E.; TILSON, H. A.; MEYER, O. A.; LAMARTINIERE, C. A. Neonatal exposure to monosodium glutamate alters the neurobehavioral performance of adult rats. **Neurotoxicology**, v. 2, p. 471-484, 1981.

TAYLOR-BURDS, C. C.; WESTBURG, A. M.; WIFALL, T. C.; DELAY, E. R. Behavioral comparisons of the tastes of L-alanine and monosodium glutamate in rats. **Chemical Senses**, v. 29, n. 9, p. 807-814, 2004.

TORTORA, G. J.; GRABOWSKI, S. R. **Princípios de anatomia e fisiologia.** Rio de Janeiro: Guanabara, 2002.

TSURUGIZAWA, T.; TORII K. Physiological roles of glutamate signaling in gut and brain function. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 33, n. 11, p. 1796-1799, 2010.

TSURUGIZAWA, T.; UEMATSU, A.; NAKAMURA, E.; HASUMURA, M.; HIROTA, M.; KONDOH, T.; UNEYMA, H.; TORII, K. Mechanisms of neural response to gastrointestinal nutritive stimuli: the gut-brain axis. **Gastroenterology**, v. 137, n. 1, p. 262-273, 2009.

URENA-GUERRERO, M. E.; OROZCO-SUAREZ, S.; LOPEZ-PEREZ, S. J.; FLORES-SOTO, M. E.; BEAS-ZARATE, C. Excitotoxic neonatal damage induced by monosodium glutamate reduces several GABAergic markers in the cerebral cortex and hippocampus in adulthood. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 27, n. 8, p. 845-855, 2009.

VAN BEVER, H. P.; DOCX, M.; STEVENS W. J. Food and food additives in severe atopic dermatitis. **Allergy**, v. 44, n. 8, p. 588-594, 1989.

VITOR-DE-LIMA, S. M.; MEDEIROS, L. B.; BENEVIDES, R. D. L.; LIMA DA SILVA, N. O.; GUEDES, R. C. A. Monosodium glutamate and treadmill exercise: Anxiety-like behavior and spreading depression features in young adult rats. **Nutritional Neuroscience**, v. 10, p. 1-9, 2017.

VORHEES, C. V; BUTCHER, R. E; BRUNNER, R. L; SOBOTKA, T. J. A developmental battery for neurobehavioral toxicity in rats: a preliminary analysis using monosodium glutamate, calcium carrageenan, and hydroxyurea. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 50, n.2, p. 267-282, 1979.

WILLIAMS, A. N.; WOESSNER, K. M. Monosodium glutamate 'allergy': menace or myth? **Clinical & Experimental Allergy**, v. 39, n. 5, p. 640-646, 2009.

YAMAGUCHI, S. The umami taste. In: Food Taste Chemistry (Boudreau, J.C.). **American Chemical Society**, Washington D.C., p. 33-51, 1979.

Recebido em: 05/09/2022

Aprovado em: 08/10/2022

Publicado em: 14/10/2022