

U. PORTO



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina
Dentária da Universidade do Porto

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mecanismos Bioquímicos da Perceção do Doce e Preferências Alimentares

Gracinda Maria Ferreira Magalhães

Porto, 2013

“Mecanismos bioquímicos da perceção do doce e preferências alimentares”

No âmbito da Unidade Curricular

Monografia de investigação ou relatório de atividade clínica

Autor: Gracinda Maria Ferreira Magalhães

Aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Contacto Telefónico: 919689728

Contacto Eletrónico: gracindamagalhaes88@gmail.com

Orientador: Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues

Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Co – Orientador: Professora Doutora Maria Helena Raposo Fernandes

Professora Catedrática da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Agradecimentos

À minha família, especialmente ao Pai e à Mãe que suaram para me fazerem chegar onde cheguei, proporcionando-me aquilo que eles não tiveram oportunidade de ter.

Aos meus amigos, uns mais longe que outros, mas que independentemente da distância, marcaram e marcam este meu percurso.

À paciência do Pedro, da Nádia, da Catita, e do Daniel.

Ao meu binómio, pelo companheirismo.

Ao Prof. Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues por ser a pessoa idónea que é e por ter aceitado ser o meu orientador.

À Prof. Doutora Maria Helena Raposo Fernandes, professora catedrática da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, pela sua co-orientação.

Índice

Resumo	4
Abstract.....	4
Palavras-Chave	4
Introdução.....	5
Material e Métodos	6
Mecanismos bioquímicos da percepção do doce: Uma visão geral	7
Um “puzzle” doce: Os recetores do doce	9
Do Botão gustativo ao processamento cerebral do doce.....	12
O sabor doce e as preferências alimentares: Porque gostamos tanto?.....	14
Discussão.....	20
Referências bibliograficas	23
Anexos	31

Resumo

O gosto pelo sabor doce é tanto inato como universal. Capaz de despoletar uma sensação prazerosa no indivíduo, o sabor doce é detetado ao nível dos botões gustativos através de células sensoriais especializadas que expressam nas suas membranas proteínas-G acopladas a recetores de modalidade específica para o doce, T1R2 e T1R3. Estes estímulos sensoriais são percecionados a nível neuronal gerando respostas capazes de influenciar as nossas escolhas e preferências alimentares, num processo central complexo que requer a intervenção de múltiplas áreas cerebrais funcionais.

Neste trabalho é revisto o mecanismo de deteção e perceção do sabor doce, bem como, a influência do doce nas nossas preferências alimentares, através da sumula de informação científica atual existente.

Abstract

Taste for sweetness is both innate and universal. Able to trigger a pleasant feeling in the individual, sweet taste is detected at the level of taste buds through specialized sensory cells that express G-proteins in their membranes copulated to receptors for sweet, T1R2 and T1R3. These sensory stimuli are perceived at a neuronal level, generating neuronal responses which can influence our choices and food preferences, at a complex central process which requires the participation of several functional cerebral areas.

This paper reviewed the transduction mechanism and perception of sweet taste as well as the sweet influence in our food preferences, by the emulation of the current scientific information exists.

Palavras-Chave

“sweetness”, “sweetness perception”, “sweet”, “mechanisms of sweetness”, “sweetness detection”, “sweet taste”, “sweet recetor”, “sweet tast transduction” e “sweetness and food preference”

Introdução

O desejo humano pelo sabor doce contagia todas as idades, raças e culturas. Ao longo da evolução, o sabor doce desempenhou um papel importante na nutrição humana, orientando os comportamentos alimentares para alimentos ricos em energia e nutrientes (1).

O mecanismo de transdução e percepção do sabor doce é um assunto complexo, com vários artigos publicados que, apesar do seu número crescente, não reúnem claramente uma opinião consensual por parte da comunidade científica. Na verdade, vários estudos realizados em modelos animais (1) têm procurado elucidar o modelo mecanístico por detrás da deteção e percepção deste sabor elementar, tendo vindo a identificar vários intervenientes moleculares indispensáveis ao processo, numa complexa rede.

A percepção do sabor doce obtida, bem como o contexto da experiência, motivação, preferência e grau de prazer, além de promover uma correta e apropriada resposta à ingestão, parece influenciar de forma clara as nossas escolhas alimentares (2). Numa época em que os hábitos alimentares são claramente um problema de saúde pública, quanto mais não seja pela clara associação existente entre a preferência pelo consumo frequente de alimentos doces e altamente calóricos e algumas patologias altamente prevalentes como a obesidade, diabetes ou cárie dentária (2-5), compreender os mecanismos por detrás da deteção e percepção deste sabor elementar poderá constituir, em última análise, uma base estratégica fundamental à introdução de novos elementos terapêuticos na modulação do comportamento alimentar, e por conseguinte, estado geral de saúde (5).

A presente dissertação tem por objetivo constituir uma súmula atualizada do conhecimento relativo aos mecanismos bioquímicos associados à transdução e percepção do sabor doce, com algumas breves referências ao modo como a percepção sensorial do doce modula as nossas preferências alimentares.

Material e Métodos

Para a elaboração da presente dissertação foram pesquisados artigos indexados utilizando a base de dados on-line dos motores de busca “PUBMED” e “Repositório da UP”.

Utilizaram-se as palavras-chave “sweetness”, “sweetness perception”, “sweet”, “mechanisms of sweetness”, “sweetness detection”, “sweet taste”, “sweet receptor”, “sweet taste transduction” e “sweetness and food preference”

Utilizaram-se como critérios de inclusão:

- Data de publicação igual ou superior a 1995. Outros artigos, nestes referenciados, mas cuja data de publicação não cumpre o critério de inclusão, foram incluídos pela sua relevância científica;

- Artigos publicados em língua inglesa.

Artigos cujos textos completos não se encontram disponíveis gratuitamente foram excluídos.

Mecanismos bioquímicos da percepção do doce: Uma visão geral

O paladar é um dos cinco sentidos e permite-nos a identificação dos diferentes sabores. Os cinco sabores são o doce, salgado, azedo, amargo e, relativamente recente, umami (6).

A cavidade oral é a entrada natural do corpo para a ingestão de alimentos, fonte natural de nutrientes, indispensáveis para a manutenção do organismo (7). Nela, os alimentos são transformados em bolo alimentar iniciando a sua jornada pelo aparelho digestivo. Mas é na boca que os alimentos ativam o paladar, além de ativar também outros recetores capazes de nos fazer perceber aspetos térmicos e mecânicos associados aos alimentos. É através do paladar que obtemos importantes informações acerca da origem e qualidade dos alimentos que ingerimos (8-10). O paladar permite assim a distinção de entre os alimentos quais os potencialmente perigosos à integridade do organismo, desempenhando também um papel fundamental na manutenção nutricional do mesmo. Pensa-se que estes factos tenham contribuído para a evolução do paladar (7).

Quase que podemos dizer que a percepção do paladar se inicia com o contacto dos alimentos nas papilas gustativas. As papilas são elevações do epitélio oral e lâmina própria que assumem diversas formas e funções. Existem quatro tipos de papilas: (a) papilas filiformes, presentes por toda a superfície dorsal da língua; (b) papilas fungiformes, distribuindo-se irregularmente entre as papilas filiformes; (c) papilas foliadas, pouco desenvolvidas nos humanos; e (d) papilas circunvaladas, distribuídas na região do V lingual, na parte posterior da língua (11).

No entanto é nos botões gustativos onde podemos encontrar as “verdadeiras personagens principais desta trama”. Os botões gustativos são estruturas especializadas que contêm células gustativas, detetoras de substâncias capazes de elicitar o sabor. Estes fazem parte da constituição das papilas, exceto nas papilas filiformes, e são estruturas em forma de cebola, cada uma contendo 50-100 células. O botão gustativo repousa sobre uma lâmina basal e, na sua porção apical, as células gustativas possuem microvilosidades que se projetam por uma abertura denominada poro gustativo. Muitas das células do botão gustativo são as próprias células gustativas, enquanto outras possuem função de suporte. Células basais indiferenciadas são responsáveis pela reposição de todos os tipos celulares (11)

Além das papilas gustativas, podemos encontrar botões gustativos em várias outras estruturas, como no palato, especialmente palato mole, epiglote, valécula, parte superior do esófago, faringe e laringe (6,7).

A percepção do sabor é iniciada quando moléculas químicas, provenientes dos alimentos, dissolvidas na saliva contactam as células gustativas através do poro, interagindo com os recetores gustativos na superfície das células (transmissão parácrina) (2,7,12-14).

Segundo se sabe, para ser possível a percepção do gosto de uma substância, ela precisa ser dissolvida e difundida através do poro gustativo, contactando com as microvilosidades das células sensoriais gustativas. Por exemplo, substâncias muito solúveis como o sal e o açúcar fornecem graus gustativos mais intensos que substâncias pouco solúveis como as proteínas, sendo que as substâncias insolúveis na saliva não fornecem nenhum paladar (15,16).

O resultado é a despolarização das células gustativas, levando à libertação de neurotransmissores que vão, por sua vez, estimular as fibras nervosas aferentes conectadas a estas células (transmissão neurócrina) (2,11,12,17,18).

Estes sinais elétricos são transmitidos para o cérebro através dos ramos de três nervos cranianos, VII (Facial), IX (Glosssofaríngeo), e X (Vago) (7,11,19,20). Um ramo do nervo facial, o nervo da corda timpânica inerva a parte anterior da língua, incluindo as papilas fungiforme e possivelmente parte anterior das papilas foliadas. Outro ramo do nervo facial, o nervo petroso profundo, inerva o palato mole, zona também rica em botões gustativos (7). Axónios de nervo glosssofaríngeo inervam as papilas circunvaladas, também papilas foliadas e possivelmente os botões gustativos da faringe (7,21). Axónios do nervo vago inervam os botões gustativos existentes na epiglote, laringe e parte superior do esófago (2).

A informação é então processada primeiramente por neurónios ganglionares de primeira ordem que terminam na parte rostral do trato do núcleo solitário na medula (7). A informação segue através de projeções, de ordem superior, do trato do núcleo solitário para os núcleos parabraqueais, área sensorial relativa ao paladar do tálamo, do córtex insular opercular, da cortical caudolateral orbitofrontal, amígdala, hipotálamo e gânglio basal (22). Esta extensa área relativa ao paladar no cérebro provavelmente deve-se à necessidade de integrar sinais interoceptivos (fome, saciedade, apetite) e exteroceptivos (visão, cheiro, sensação somática) para a geração de respostas comportamentais aos diferentes sabores (7). Este processamento central

da informação resulta numa percepção geral de diferentes aspetos do paladar como a qualidade, intensidade, hedonismo (prazeroso ou desagradável), localização e persistência (7).

Cada estímulo gustativo é assim capaz de gerar um padrão único de atividade envolvendo um grande número de neurónios, o que pode explicar a discriminação dos sabores (11).

Um “puzzle” doce: Os recetores do doce

Esta é, se não a primeira, umas das primeiras peças do “puzzle” da percepção do sabor doce. Descobertos recentemente, vieram mudar todo o rumo da investigação nesta área.

A existência de vários sabores diferentes implica que cada um tem um mecanismo codificante próprio mediado por células gustativas recetoras especializadas ou também denominadas de células sensoriais gustativas (7).

O paladar é um sentido discriminativo que envolve as já referidas células sensoriais gustativas (TCRs) e, pelo menos, duas famílias distintas de recetores copulados à proteína-G, detetando, também como já referido, importantes nutrientes ou potenciais toxinas (23).

Ao longo das últimas duas décadas, diferentes autores têm vindo a por a descoberto os mecanismos associados à sinalização do paladar. Embora experiências recentes realizadas em modelos animais roedores sugiram que esta sinalização não é exclusiva, até ao momento, parece haver um consenso acerca de como este se processa, incluindo dois principais mecanismos: cascatas associadas a recetores copulados à proteína-G e canais iónicos (23, 20).

Dois famílias de diferentes recetores são conhecidas: T1R e T2R. Os T1Rs codificam as proteínas recetoras para o doce e umami e os T2Rs codificam para o amargo (23).

Apesar das diferenças nos sabores detetados, as duas famílias de recetores gustativos utilizam uma “equipa” de mensageiros secundários muito semelhante, se não idêntica. Dela fazem parte a α -gustaducina da proteína-G, fosfolípase C β 2 (PLC β 2), recetor inositol 1,4,5-trifosfato tipo 3 (IP3R3) e o recetor transiente de canais de catiões TrpM5. De facto, estes componentes de sinalização parecem ser a marca da transdução quimiosensorial do paladar (23).

A deleção de qualquer um destes fatores induz deficiências graves, se não ageusia, na transdução dos sabores doces, umami e amargo (24).

Os recetores do doce funcionam como quimiorrecetores que interagem com os estímulos gustativos ou ligandos, iniciando um sinal aferente transmitido ao cérebro, que resulta na percepção desses estímulos (7). O facto de muitos ligandos gustativos não penetrarem facilmente nas células gustativas sensoriais crê-se que os recetores gustativos pertençam à membrana destas células (7). Consistente com isto, os recetores T1R e T2R pertencem à superfamília das proteínas-G com recetores copulados (GPCRs) com sete domínios característicos inseridos na membrana plasmática das TCRs (7). Contudo, alguns estímulos gustativos conseguem penetrar as membranas celulares, interagindo com alvos intracelulares ativando as TCRs. Incluem-se neste grupo o sódio, protões, alguns compostos doces e amargos (7).

Dentro da família do tipo T1R temos três distintas proteínas: T1R1, T1R2 e T1R3, codificadas respetivamente pelos genes, *Tas1r1*, *Tas1r2* e *Tas1r3* (1,25). A T1R2 combina-se com a T1R3 formando um heterodímero que se liga aos açúcares e a outros compostos doces (25). A T1R3 também se combina com a T1R1 formando outro heterodímero que se liga aos L-aminoácidos (25).

Estudos com modelos animais revelaram que ratinhos knock-out para o gene *Tas1r1* desenvolvem respostas gustativas deficientes para estímulos umami e L-aminoácidos; ratinhos knock-out para o gene *Tas1r2* possuem respostas gustativas deficientes para os compostos com sabor doce e ratinhos knock-out para o gene *Tas1r3* possuem respostas deficientes para todos estes estímulos (26,27).

Estas proteínas além de expressas nas células gustativas, foram identificadas também no epitélio nasal, estômago, pâncreas, fígado, rim, testículos e cérebro em várias espécies mamíferas (25). Apesar de nestes tecidos estas não possuírem um papel na deteção do sabor dos compostos, investigações têm vindo a ser realizadas no sentido de se perceber o porquê de tal e quais as suas funções quando associadas a estes tecido (25).

O gene *Tas1r3* corresponde ao locus *Sac* (28-34) que foi sugerido como essencial na determinação do sabor doce baseada na hereditariedade das diferentes preferências pela sacarose nos ratos. (35) Constatou-se também que o T1R3 sozinho, possivelmente funciona como homodímero, capaz de se ligar aos açúcares em altas concentrações (26). Trabalhos *in vitro*, demonstraram a existência de múltiplos locais de ligação para variados compostos, considerados

doces pelos ratos, ao recetor T1R2/T1R3 (30,34). Trabalhos nestes mesmos recetores humanos reforçam essa existência (36). No entanto, o complexo molecular T1R2/T1R3 possui as suas diferenças entre a sua forma expressa nos ratinhos e a sua forma expressa nos humanos. Uma delas é a fraca preferência dos ratinhos pelo aspartamo, explicada pelo facto do complexo T1R2/T1R3 não se ligar a este composto (37,38). Já ratinhos modificados geneticamente, para expressar a forma humana da T1R2, apresentam a capacidade de reconhecimento do sabor doce deste composto (7).

Estudos efetuados por Damak et al., (2003) e Zhao et al., (2003) em ratinhos knock-out, vieram provar a importância dos recetores T1R2/T1R3, caracterizando-os como sendo os recetores primários para o doce (26,27). Deleções nos genes *Tas1r2* e/ou *Tas1r3* levou a uma drástica redução na preferência dos açúcares pelos ratinhos. Além do papel primordial destes recetores na deteção do doce, parece haver evidência de outros possíveis recetores para o doce, descrita através de experiências para ratinhos knock-out para o gene *Tas1r3*, onde apresentaram preferência por elevadas concentrações de sacarose e glicose (27). O locus *dpa* foi sugerido como responsável pela suscetibilidade dos ratinhos à sacarose influenciando as suas respostas neurais e comportamentais (39). Outra hipótese sugerida, para o facto dos ratinhos knock-out serem capazes de identificar os açúcares é a possibilidade dos açúcares possuírem características não gustativas (7).

Como já referido anteriormente, a ligação dos açúcares aos recetores T1R2/T1R3, despoleta uma série de eventos que resultam na transmissão desse estímulo até ao cérebro onde ocorrerá o processamento dessa informação. A ativação da proteína-G é o primeiro passo. Segundo os estudos *in vitro* de Xu et al., (2004), pensa-se que o recetor T1R2 seja o local onde ocorre essa ativação. A α -gustaducina da proteína-G é coexpressa com o T1R2/T1R3 extensivamente no palato e menos extensivamente na língua (32,40). A redução na sensibilidade ao doce foi registada em ratinhos com deleção na subunidade α -gustaducina (41). Além desta importante subunidade da proteína-G, esta possui uma subunidade α adicional capaz de emparelhar com o dímero T1R2/T1R3 (40).

A ativação da proteína-G inicia uma cascata de eventos que causam a despolarização das células sensitivas gustativas que expressam o dímero T1R2/T1R3 (7,19,21). Duas vias, para o anterior, são sugeridas. Uma envolve a estimulação da atividade da adenilato ciclase que vai promover um aumento do AMP cíclico (cAMP), que por sua vez, inibe os canais de potássio, via quinase A, causando a despolarização da célula (42-44). Outra via envolve a ativação da fosfolipase C β 2 (PLC β 2), que estimula a libertação de uns segundos mensageiros, inositol

trifosfato (IP₃R3) e diacilglicerol. A ativação desta segunda via é feita apenas pelos açúcares e possui um papel importante na transdução de açúcares artificiais (44,45). Estudos realizados por Zhang et al., (2003) e Dotson et al., (2005) em ratinhos knock-out para a PLC β 2, revelou a quase ausência de sensibilidade aos açúcares, atribuindo à segunda via um papel mais preponderante na transdução dos açúcares. Após estes eventos, o IP₃ causa a libertação do cálcio intracelular armazenado, abrindo os canais TrpM5, permitindo um influxo de cations que por sua vez despolarizam a célula. (46,47). A suportar esta evidência, estão as experiências de Zhang et al., (2003) e Damak et al., (2006), onde deleções no TrpM5 prejudicam seriamente a sensibilidade dos ratinhos knock-out aos açúcares, embora alguns apresentem sensibilidade residual (46,48).

Do Botão gustativo ao processamento cerebral do doce

O sistema gustativo é responsável por reconhecer diferentes estímulos químicos provenientes dos cinco tipos de sabores, já enumerados. Esta detecção processada nos botões gustativos, por intermédio da ativação de TCRs, liberta neurotransmissores para as fibras nervosas aferentes, possibilitando assim veicular esta informação sensitiva especial a centros nervosos superiores, onde se processa a percepção da informação gustativa. Contudo, o processamento da informação gustativa é realizado juntamente com outras informações sensoriais (olfato, textura e temperatura), possibilitando assim codificar de forma inequívoca o tipo de sabor percebido (7).

Foi proposto que as células sensoriais gustativas, sensíveis ao doce, conseguem comunicar diretamente com as terminações nervosas gustativas via ATP (49,50). No entanto esta comunicação é feita pela libertação do ATP para as células adjacentes a estas e que por sua vez comunicam com as fibras nervosas periféricas via serotonina (51).

Após a ativação do heterodímero T1R2/T1R3, da PLC β 2, TrpM5, consequente despolarização das células sensoriais gustativas e libertação de neurotransmissores, as fibras aferentes dos nervos cranianos fazem a informação dos estímulos chegarem à divisão rostral do núcleo do trato solitário (rNTS) da medula (52). Nos ratinhos, fibras axoniais originárias do rNTS sobem ipsilateralmente até ao núcleo parabraquial na ponte (PBN), estabelecendo esta estrutura pontina como transmissão da informação sensorial gustativa de segunda ordem (53). Desde o PBN, uma via dorsal projeta para a parte parvicelular do núcleo ventroposteromedial do tálamo (VPMpc,

o núcleo gustativo talâmico) e uma via ventral para as áreas amigdalares e lateral do hipotálamo (53-55).

Fibras aferentes talâmicas projetam-se, então, para o córtex gustativo primário, definido como o alvo cortical do VPMpc, localizado dentro do córtex insular (53-55). O homólogo em primatas foi estabelecido à exceção de que as projeções do rNTS parecem ignorar o PNB, seguindo diretamente para o VPMpc (56).

As respostas gustativas à doçura do açúcar têm sido amplamente demonstradas no córtex insular e córtex opercular de macacos, recorrendo a métodos de registo eletrofisiológicos (57,58), e de humanos, como comprovado pelo aumento de atividade cerebral nas mesmas áreas em neuroimagem funcional (59,60). Além disso, as respostas aos açúcares no córtex orbitofrontal parecem depender essencialmente da sua palatibilidade agradável (60), incluindo as situações em que mudanças motivacionais derivam da saciedade (61). Por outro lado, respostas aos açúcares na amígdala têm sido associadas à intensidade do estímulo (60). Foi recentemente proposto, contudo, que a amígdala humana é especialmente sensível ao conteúdo calórico dos compostos doces. Estudos realizados (62) mostram que esta parece ser preferencialmente sensível às bebidas adoçadas com LCS, mais do que com açúcares.

Entre os sistemas de neurotransmissores que se sabe estarem envolvidos na regulação da ingestão dos açúcares, um papel preponderante tem sido atribuído a sistemas dopaminérgicos centrais. Antagonistas da dopamina (DA) são capazes de atenuar o nível de prazer quando saboreamos algo doce. Animais pré-tratados com antagonistas dos recetores D1 e D2 da dopamina, comportam-se aproximando-se de soluções altamente concentradas em sacarose, como se elas fossem menos concentradas que o normal (63-66). Inversamente, alimentos palatáveis elevam os níveis de DA no núcleo accumbens (NAcc) do estriado ventral (67), a região do cérebro responsável pelo reforço alimentar (68). A ativação do sistema dopaminérgico parece ocorrer na ausência da absorção intestinal de nutrientes, através da elicitação do sabor. Em estudos de simulação alimentar, cânulas foram colocadas na parede do estômago impedindo os nutrientes de chegarem ao trato intestinal, os níveis de DA no NAcc aumentaram em proporção ao aumento da concentração de sacarose das soluções utilizadas para estimular a cavidade intraoral (69).

Estas regiões cerebrais são assim responsáveis pela resposta gustativa, onde estímulos neurais, transmitidos ao longo de diversas populações celulares, promovem uma correspondência fidedigna do estímulo ao presumível sabor.

Não podemos esquecer contudo que esta via não opera individualmente das áreas cerebrais responsáveis pelas respostas viscerais, homeostase e palatibilidade (70). O contexto da experiência, motivação, preferência e grau de prazer promove uma correta e apropriada resposta à ingestão. (19) Crê-se, que a percepção da qualidade e da intensidade do sabor doce, permita aos animais reagir adequadamente a diferentes concentrações de açúcares, ajudando a manter a homeostase da glicose. Estudos levados a cabo em roedores têm demonstrado que a percepção do sabor doce parece ser característica. Por exemplo, ratinhos treinados para premir uma barra ao sentirem o sabor doce, não generalizam o comportamento para os outros sabores (71), e ratinhos aos quais a ingestão de açúcares provocou mal-estar, evitaram os compostos classificados, por nós, de doces, mas não os não-doces (72,73).

O sabor doce e as preferências alimentares: Porque gostamos tanto?

A preferência pelo sabor doce no indivíduo humano é mais que notória (1,3,74), tanto que a palavra “doce”, além de usada para descrever um dos cinco sabores básicos, é também, muitas vezes, associada a algo que é desejado, agradável ou prazeroso. Tanto que a palavra “doce” virou sinónimo de tudo o que é agradável: uma pessoa simpática é “um doce”, uma atitude simpática é um gesto “doce”.

Na língua a área sensível ao doce foi atribuída à sua parte anterior (11). A distribuição dos 4 recetores gustativos na superfície da língua não é homogênea, associando-se a região apical da língua ao doce, as laterais ao salgado e azedo e a posterior ao amargo. No entanto, atualmente sabe-se que todas as papilas gustativas possuem um determinado grau de sensibilidade para cada uma destas sensações primárias (2).

Quando comemos um doce sentimo-nos invadidos por uma sensação agradável, em alguns casos prazerosa até. Esta não é mais do que a simples resposta perceptiva do nosso cérebro à deteção de estímulos doces (3,19,74).

Mas porquê a associação desta sensação agradável ao sabor doce?

Os alimentos considerados por nós doces, por norma são alimentos ricos em açúcar e consequentemente mais calóricos (74). Por norma os açúcares são o termo genérico para hidratos

de carbono, já que o sabor doce é uma característica comum a todos eles, e são fontes de energia altamente significativas (75).

A glicose, por exemplo, é indispensável ao funcionamento do cérebro. Para a realização de atividades físicas de grande esforço, as reservas de glicose são rapidamente acionadas para a produção de energia. Por último, os hidratos de carbono excedentes são convertidos em gordura (tecido adiposo), que é a forma mais duradoura para o armazenamento de energia no nosso organismo (75).

Variados termos surgem, na literatura, associados ao termo “açúcar” (74).

Tabela I – Os diferentes termos de “açúcar” usados na literatura (74)

Termo	Descrição
Açúcares Totais	Todos os monossacarídeos e os dissacarídeos presentes num alimento, quer faça parte da constituição ou quer seja adicionado durante o processamento.
Açúcares Adicionados	Açúcares e xaropes que são “adicionados aos alimentos durante o processamento ou preparação”. De acordo com o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos inclui-se neste grupo apenas os monossacarídeos e dissacarídeos. De acordo com o Serviço de Pesquisa Económica dos Estados Unidos inclui-se os oligossacarídeos derivados de xaropes de milho na sua definição. Outros: todos os açúcares refinados (por exemplo, sacarose, maltose, lactose, glicose e dextrina) consumidos separadamente à refeição ou usados como ingredientes em alimentos processados. eaten separately at the table or used as ingredients in processed foods
Açúcares Livres	Tradicionalmente, açúcares presentes num alimento, não vinculados, incluindo a lactose. Recentemente: todos os monossacarídeos e dissacarídeos adicionados aos alimentos por parte do fabricante, cozinheiro e consumidor além de açúcares naturalmente presentes no mel, xaropes e sumos de frutas.
Açúcares Refinados	Principalmente em países europeus: sacarose, frutose, glicose, amido hidrolisado (xarope de glicose, xarope de milho com alto teor de frutose) e outras preparações isoladas de açúcar, tais como componentes alimentares utilizados como tal, ou adicionados durante a preparação e fabrico dos alimentos.
Açúcares extrínsecos não lácteos	Açúcares totais exceto: lactose presente no leite e nos produtos lácteos e açúcares presentes nas estruturas celulares de frutas e verduras.
Açúcar (sem o “s”)	Parece ter uma série de significados, em alguns casos, referindo-se apenas a sacarose, enquanto que noutros casos, inclui “todos os monossacarídeos e dissacarídeos”, ou “qualquer monossacarídeo ou dissacarídeo livres num alimento”.
Adoçantes calóricos	Adoçantes consumidos diretamente e como ingredientes alimentares, tais como a sacarose, refinada da cana-de-açúcar e da beterraba, mel, dextrose, açúcares alimentares e adoçantes comerciais e alguns oligossacarídeos.

No entanto, a preferência pelo sabor doce, além de fonte de grande prazer, constitui um preocupante problema de saúde pública (5). Não pelo sabor em si, mas pelos comportamentos alimentares a ele associados, muito presentes na sociedade atual. Um bolo de chocolate e um dente cariado; uma bola de gelado de morango enrolada num crepe com chantilly e topping de chocolate e obesidade; baba de camelo e a diabetes.

Na sequência desta preocupação, surgem os LCS (“low calories sugars”), por outras palavras, os adoçantes ou edulcorantes. Substâncias de baixo ou inexistente valor energético que proporcionam a um alimento o gosto doce (3).

Desta gama de “sweet candys” para o nosso organismo, fazem parte os hidratos de carbono, como a sacarose, glicose, frutose, lactose, LCS como a sacarina, ciclamato, aspartamo, sucralose, e taumatina, e também, segundo investigações na área, alguns aminoácidos (1,3).

Trabalhos exploratórios no âmbito da percepção do doce têm vindo a aumentar. Não só na tentativa de perceber os mecanismos associados a esta percepção per si, mas também na modulação dos estímulos sensoriais, tentando encontrar inibidores que bloqueiem ou atenuem essa percepção, procurando em última estância modular as nossas preferências alimentares no sentido do estabelecimento de um padrão alimentar saudável e equilibrado. No entanto, mais estudos são necessários neste campo, nomeadamente no âmbito da população pediátrica, já que parece ser durante esta fase que os padrões de preferência alimentar se constroem de forma mais significativa e vinculativa (3).

O sabor tem um forte componente inato (3). Estudos realizados, em vários países e culturas distintas, mostram que o sabor doce é um dos preferidos pelos humanos, sendo mais popular entre as crianças do que nos adultos (3,4). No entanto esta preferência poder ser influenciada por experiências pré e pós natais (76).

O que nos leva a ter preferências por determinados alimentos e bebidas é o chamado *Flavor* (2). Este define-se como uma combinação anatómica de distintos sentidos químicos: sabor, cheiro e irritação químico-sensitiva (2). Como já referido anteriormente, para ocorrer a estimulação do sabor, os compostos são detetados pelos recetores de células localizadas na língua e palato (7, 77). Por outro lado, o cheiro é estimulado por compostos voláteis, detetados por recetores na região superior do nariz. Existem provavelmente centenas ou milhares de odores diferentes que tornam possível a discriminação do sabor (77).

Os primeiros anos de vida de um indivíduo são acompanhados de um crescimento célere. Uma alimentação cuidada e apropriada é essencial durante este período. Crianças que se alimentem insuficientemente não atingirão esse crescimento e desenvolvimento esperado. Uma dieta rica em hidratos de carbono, inicialmente feita à base de lactose, é uma das principais fontes de energia durante este período determinante. Alimentos ricos em amido e açúcares são outras fontes importantes de energia durante este período precoce (3,74).

As escolhas alimentares individuais são baseadas em fatores fisiológicos, nutricionais, ambientais e socioculturais. No entanto, as qualidades sensoriais da comida são determinantes das preferências alimentares e o sabor pode ser o determinante mais importante nestas escolhas (78,79).

O paladar é um fator determinante nas nossas preferências alimentares (2). E estas preferências são cruciais nas nossas escolhas alimentares, principalmente em idades precoces. Uma criança se puder come apenas aquilo que gosta e recusa os alimentos que não gosta (80).

Os hidratos de carbono possuem um papel fundamental no estabelecimento das preferências e conseqüentemente escolhas alimentares. Este facto é explicado pela nossa preferência inata pelo sabor doce e pela nossa capacidade de escolha baseada na associação com as conseqüências do consumo dos alimentos (sabor-capacidade nutritiva dos alimentos (74).

Os recém-nascidos apresentam uma preferência inata pelo sabor doce. Isto foi demonstrado através de experiências em que a prova de soluções doces (soluções de sacarose) foi capaz de provocar expressões faciais de relaxamento e satisfação assemelhando-se a uma espécie de sorriso, nos recém-nascidos (81-84). Além disso, a maioria das crianças e bebês preferem a toma de uma solução doce em vez de água (85-87). Foi também demonstrado que as crianças conseguem tolerar estímulos dolorosos e com menos níveis de stress, como por exemplo, uma recolha sanguínea, quando lhes são dadas simultaneamente soluções doces (88).

Pensa-se que esta preferência inata pelo doce tem uma base evolutiva. O sabor doce na Natureza é indicador de energia, a qual é necessária para um crescimento e desenvolvimento pleno. Conseqüentemente, esta preferência pelo consumo de alimentos doces pelos mais novos apresenta-se assim assegurada e explicada (74).

O leite materno é igualmente doce, facto esse que fortalece esta associação entre o sabor doce e a ingestão segura de alimentos ricos em energia.

Apesar do sabor doce se bastante apreciado, por nós humanos, existem variações individuais na preferência de alimentos doces (83,87,89,90). Experiências de Shwartz et al. (2009) demonstraram que apesar de soluções doces à base de lactose serem preferidas à água, algumas crianças rejeitaram-na. Esta variação interindividual pela preferência do sabor doce parece aumentar ao longo do primeiro ano de vida (85-87).

Tanto a genética como experiências gustativas precoces parecem contribuir para esta variação (1-4,74).

Num estudo realizado com crianças mais sensíveis ao sabor amargo revelou que estas apresentavam maior preferência por soluções de sacarose, cereais e bebidas mais doces (91). Em contraste, outros estudos realizados igualmente com crianças e adultos sensíveis ao sabor amargo apresentam como resultados uma baixa preferência pelo doce (92,93). Estes estudos vieram comprovar o papel das diferenças genéticas no desenvolvimento das preferências alimentares (91,92,94).

Além da genética, experiências vivenciais com comidas e bebidas doces podem modular a preferência pelo doce e consumo padrão por parte das crianças (2,4,74). Crianças, que rotineiramente foram alimentadas com água doce durante a infância, apresentam maior consumo de soluções com sacarose até aos 6 meses de idade e no seu segundo ano de vida (85,86). Aliás, todas as crianças entre os 6 aos 10 anos, que beberam água doce durante a infância, preferiam soluções com elevados níveis de sacarose quando comparadas com crianças que durante a infância foram raramente expostas a água doce (90). Outro estudo paralelo, mas com crianças com idades compreendidas entre os 4 e 7 anos, constatou que as mesmas preferiam sumo de maçã com açúcar adicionado, bem como cereais com elevado conteúdo em açúcar (4), preferência com correlação positiva com o ato das mães destas crianças rotineiramente adicionarem açúcar às suas comidas nas fases mais precoces da sua vida.

Uma vez que o sabor doce é altamente preferido, as crianças podem aprender inicialmente a gostar de novos alimentos ou alimentos com gosto neutro adicionando-lhes adoçantes. Esta associação estabelecida entre os alimentos novos ou com gosto neutro com a adição de componentes doces resulta num aumento de gosto por esses alimentos. A este processo denomina-se aprendizagem sabor-sabor (95-98).

Além da preferência inata pelo doce, os hidratos de carbono, que se caracterizam pelo seu sabor doce, possuem um importante papel no desenvolvimento de comportamentos e

preferências alimentares. Este processo é chamado de aprendizagem sabor-nutriente, onde uma substância nutritiva com mais calorias promove uma saciedade, e associada ao sabor aumenta a aceitação do alimento desconhecido. Devido a este facto, os humanos possuem maior predisposição para gostarem de comidas mais calóricas (95,96,98,99). Este meio de aprendizagem dos hábitos alimentares tem sido bastante usado em crianças com idades inferiores a 5 anos (100-101). Nestes estudos sabores frutados e novos sabores foram associados a gordura ou a hidratos de carbono em iogurtes líquidos.

Vários estudos demonstram que a aprendizagem sabor-nutriente influencia os padrões de consumo alimentar das crianças. Observações acerca das opções alimentares infantis, durante a hora de almoço, mostraram que as crianças escolhem alimentos com elevado índice calórico. Carne e alimentos ricos em amido foram os mais escolhidos, os vegetais, por sua vez, menos calóricos, foram os menos seleccionados (102). Contudo, dentro da categoria “pouco calórica” as crianças preferiram as frutas e vegetais mais calóricos (103).

Os hidratos de carbono, tão comumente chamados de açúcares, influenciam assim as nossas preferências e escolhas alimentares desde os tempos mais precoces da nossa existência, quer através da nossa preferência inata para o doce como através da nossa capacidade de aprender a gostar de alimentos ricos em calorias – mais energéticos (1,3,74).

Discussão

A maioria das pessoas confunde sabor com paladar. O paladar, como já elucidado anteriormente, consiste na percepção, a nível central, de um estímulo elétrico que é a tradução de um estímulo químico detetado pelos recetores presentes nas células sensoriais gustativas, existentes nos botões gustativos. Sabor é uma fusão de várias sensações. Para sentirmos o sabor doce, por exemplo, o cérebro além de perceber o paladar conjuga a percepção de outros estímulos provenientes do alimento, como estímulos olfativos, sensações térmicas e mecânicas. Segundo a literatura o sabor é denominado de *Flavor* e possui a capacidade de influenciar as nossas preferências alimentares (2).

Os recetores especializados na deteção do sabor doce são o T1R2 e T1R3, que juntos formam um heterodímero, surgindo acoplados a proteínas-G (19,20,23). Além de encontrarmos preferencialmente estes recetores nas papilas gustativas que recobrem o dorso da língua e palato mole, a literatura reporta a presença destes recetores em numerosas outras áreas do corpo, como no estômago, ducto biliar, intestino, ou mesmo, no sistema respiratório, cérebro, testículos e espermatozoides (75). No entanto, alguma cautela é necessária na abordagem da relevância funcional destes recetores nestas áreas, sendo necessários trabalhos futuros neste âmbito (23).

Após a deteção por parte dos recetores para o doce, ocorre uma cascata de eventos intracelulares que resultam na despolarização da célula sensorial gustativa (11,19,20).

Foi proposto que as células sensoriais gustativas, sensíveis ao doce, conseguem comunicar diretamente com as terminações nervosas gustativas via ATP (49,50). No entanto esta comunicação é feita pela libertação do ATP para as células adjacentes a estas e que por sua vez comunicam com as fibras nervosas periféricas via serotonina (51).

O estímulo químico detetado nas TCRs transforma-se em estímulo elétrico com a libertação de neurotransmissores para as fibras nervosas aferentes periféricas. Estes sinais elétricos são transmitidos para o cérebro através dos ramos de três nervos cranianos, VII (Facial), IX (Glossofaríngeo), e X (Vago) (7,11,19,20)

A informação é então processada por populações de neurónios de diferentes áreas do cérebro. Delas constam a parte rostral do trato do núcleo solitário na medula, os núcleos parabraqueais do tálamo, o córtex insular opercular, da cortical caudolateral orbitofrontal, amígdala, hipotálamo e gânglio basal (22). Este processamento central da informação resulta

numa percepção geral de diferentes aspetos do paladar como a qualidade, intensidade, hedonismo (prazeroso ou desagradável), localização e persistência (7).

Cada estímulo gustativo é assim capaz de gerar um padrão único de atividade envolvendo um grande número de neurónios, o que pode explicar a discriminação dos sabores (11).

Estudos com modelos animais (1) ajudaram a consolidar os mecanismos de transdução do sabor doce e respetiva percepção, tendo-se chegado recentemente a um aumento do conhecimento acerca do circuito cerebral da percepção do doce. Apesar do estudo com roedores ter contribuído para o aumento do conhecimento da base molecular da deteção do sabor doce, os roedores e humanos diferem na sua percepção de açúcares nutritivos e LCS (19).

É praticamente impossível não pensar em calorias quando pensamos em açúcares ou alimentos doces. Apesar de não ser regra, muitos alimentos doces são altamente calóricos, o que acarreta consigo inúmeros problemas de balanço nutricional (3).

A tendência inata de preferirmos o sabor doce pode condicionar a nossa preferência e escolha alimentar embora não constitua uma entidade estática (2,3,74). Vários estudos referem o peso que o paladar do doce exerce nessas escolhas e preferências. Por exemplo, a preferência por alimentos doces em fases precoces reflete essa mesma preferência em fases mais tardias do desenvolvimento do indivíduo (2,3,74).

Investigadores têm vindo a procurar uma maneira de modificar a percepção do sabor doce de forma a diminuir a ingestão de açúcares (1). A recente introdução dos LCS como solução para o controlo de peso, resulta ainda num fraco conhecimento acerca destes. Qual a influência dos LCS no controlo do peso; quais os reais benefícios/ricos dos LCS; qual o papel dos LCS no desenvolvimento das preferências alimentares, são algumas das questões que permanecem sem resposta (3).

Efetivamente, as preferências alimentares são o produto de uma interação entre fatores genéticos e ambientais, resultando em substanciais diferenças individuais (2). Estudos têm sido também desenvolvidos no sentido de perceber como a preferência genética pelo doce contribui para o desenvolvimento de doenças (1).

A maleabilidade das preferências alimentares permite reduzir e reverter a aversão a determinados alimentos através da exposição, modelação e aprendizagem a determinados

sabores (2). É necessário assim fomentar a orientação dos pais das crianças sobre a forma de promover a aceitação de alimentos de forma melhorar padrões alimentares em crianças, já que é nesta fase que as preferências e escolhas alimentares se começam a consolidar (2).

Referências bibliográficas

1. Reed DR, McDaniel AH. The human Sweet Tooth. *BMC Oral Health* 2006, 6 (suppl I): S17
2. Almeida A. Treino do paladar: marcadores precoces de uma alimentação saudável para a vida. Faculdade de Ciências da Nutrição da Universidade do Porto 2010
3. Drewnowski A, Mennella J, Johnson S, Bellisle F. Sweetness and food preference. *J. Nutr.* 2012. 142: 1142S-1148S
4. Liem DG, Mennella JA. Sweet and sour preferences during childhood: role of early experiences. *Dev Psychobiol* 2002; 41, 388-395.
5. Mainland JD, Matsunami H. Taste perception: How sweet it is (to be transcribed by you). *Curr Biol.* 2009 August 11; 19(15): 655-656.
6. Costa MMB, Santana E, Almeida J. Oral taste recognition in health volunteers. *Arq Gastroenterol.* 2010; 47(2):152-8
7. Bachamanov AA, Beauchamp GK. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr.* 2007; 27:389-414
8. Lent R. Os detetores do ambiente. Recetores sensoriais e a transdução: primeiros estágios da percepção. In: Lent R. Cem bilhões de neuroneos: conceitos fundamentais. São Paulo: Atheneu; 2001. p.166-206.
9. Lindemann B. Receptor and transduction in taste. *Nature.* 2001;413:219–25.
10. Yamada EK, Siqueira KO, Xerez D, Koch HA, Costa MMB. A influência das fases oral e faríngea na dinâmica da deglutição. *Arq Gastroenterol.* 2004;41:18-23.
11. Junqueira L, Carneiro J. *Histologia Básica.* 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004; p. 286-287
12. Lindemann B. Receptors and transduction in taste. *Nature.* 2001; 413(6852):219-25.
13. Ishimaru Y, Inada H, Kubota M, Zhuang H, Tominaga M, Matsunami H. Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(33):12569-74. 1531643.
14. Roper SD, Chaudhari N. Processing umami and other tastes in mammalian taste buds. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1170:60-5.
15. Nishijo,H.; Uwano,T.; Ono,T. Representation of Taste Stimuli in the Brain. *Chemical Senses, Oxford* , v.30, n. 1, p. i174-75, 2005.

16. Cullen M, Leopold D. Disorders of smell and taste. *Otolaryngology for the Internist*. v. 83, n. 1, jan., p. 57-74, 1999.
17. Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*. 2006; 444(7117):288-94.
18. Guyton A, Hall J. Os sentidos Químicos-Gustação e Olfactação. In: S.A. GK, editor. *Tratado De Fisiologia Médica. Décima Edição ed.*; 2002. p. 571-77.
19. Fernstrom JD, Munger SD, Sclafani A, Araujo IE, Roberts A. Mechanisms for Sweetness. *J. Nutr.* 2012. 142: 1134S-1141S
20. McCaughey SA. The taste of sugars. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32(5): 1024-1043
21. Witt, M.; Reutter, K.; Miller, IJ. Morphology of peripheral taste system. In: Doty, RL., editor. *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 651-677.
22. Rolls, ET.; Scott, TR. Central taste anatomy and neurophysiology. In: Doty, RL., editor. *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 679-705.
23. Finger TE, Kinnamon SC. Taste isn't just for taste buds anymore. *F 1000 Biol Rep*. 2011; 3:20
24. Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D, Zuker CS, Ryba NJ. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell*. 2003;112: 293–301.
25. Tresukosol Y, Smith KR, Spector AC. The functional role of the T1R family of receptors in sweet taste and feeding. *Physiol Behav*. 2011 November 30; 105(1):14-26
26. Zhao GQ, Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Erlenbach I, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell* 2003;115(3):255–66. [PubMed: 14636554]
27. Damak S, Rong M, Yasumatsu K, Kokrashvili Z, Varadarajan V, Zou S, Jiang P, Ninomiya Y, Margolskee RF. Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. *Science* 2003;301 (5634):850–3. [PubMed: 12869700]
28. Li X. T1R receptors mediate mammalian sweet and umami taste. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(suppl): 733S-7S
29. Bachmanov AA, Li X, Reed DR, Ohmen JD, Li S, Chen Z, Tordoff MG, de Jong PJ, Wu C, West DB, Chatterjee A, Ross DA, Beauchamp GK. Positional cloning of the mouse saccharin preference (Sac) locus. *Chem Senses* 2001a;26(7):925–33. [PubMed: 11555487]

30. Kitagawa M, Kusakabe Y, Miura H, Ninomiya Y, Hino A. Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283(1):236–42. [PubMed: 11322794]
31. Max M, Shanker YG, Huang L, Rong M, Liu Z, Campagne F, Weinstein H, Damak S, Margolskee RF. Tas1r3, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus Sac. *Nat Genet* 2001;28(1):58–63. [PubMed: 11326277]
32. Montmayeur JP, Liberles SD, Matsunami H, Buck LB. A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. *Nat Neurosci* 2001;4(5):492–8. [PubMed: 11319557]
33. Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba NJ, Zuker CS. Mammalian sweet taste receptors. *Cell* 2001;106(3):381–90. [PubMed: 11509186]
34. Sainz E, Korley JN, Battey JF, Sullivan SL. Identification of a novel member of the T1R family of putative taste receptors. *J Neurochem* 2001;77(3):896–903. [PubMed: 11331418]
35. Fuller JL. Single-locus control of saccharin preference in mice. *J Hered* 1974 1974;65(1):33–6.
36. Xu H, Staszewski L, Tang H, Adler E, Zoller M, Li X. Different functional roles of T1R subunits in the heteromeric taste receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(39):14258–63. [PubMed:15353592]
37. Sclafani A, Abrams M. Rats show only a weak preference for the artificial sweetener aspartame. *Physiol Behav* 1986;37(2):253–6. [PubMed: 3737735]
38. Bachmanov AA, Tordoff MG, Beauchamp GK. Sweetener preference of C57BL/6ByJ and 129P3/J mice. *Chem Senses* 2001b;26(7):905–13. [PubMed: 11555485]
39. Shigemura N, Yasumatsu K, Yoshida R, Sako N, Katsukawa H, Nakashima K, Imoto T, Ninomiya Y. The role of the dpa locus in mice. *Chem Senses* 2005;30:i84–i85. [PubMed: 15738208]
40. Stone LM, Barrows J, Finger TE, Kinnamon SC. Expression of T1Rs and gustducin in palatal taste buds of mice. *Chem Senses* 2007;32(3):255–62. [PubMed: 17229761]
41. Wong GT, Gannon KS, Margolskee RF. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature* 1996;381:796–800. [PubMed: 8657284]
42. Striem BJ, Pace U, Zehavi U, Naim M, Lancet D. Sweet tastants stimulate adenylate cyclase coupled to GTP-binding protein in rat tongue membranes. *Biochem J* 1989;260(1):121–6. [PubMed: 2505747]

43. Tonosaki K, Funakoshi M. Cyclic nucleotides may mediate taste transduction. *Nature* 1988;331(6154): 354–6. [PubMed: 2448644]
44. Bernhardt SJ, Naim M, Zehavi U, Lindemann B. Changes in IP₃ and cytosolic Ca²⁺ in response to sugars and non-sugar sweeteners in transduction of sweet taste in the rat. *J Physiol* 1996;490(2):325–36. [PubMed: 8821132]
45. Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF. The molecular physiology of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10(4):519–27. [PubMed: 10981623]
46. Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D, Zuker CS, Ryba NJ. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell* 2003;112(3):293–301. [PubMed: 12581520]
47. Dotson CD, Roper SD, Spector AC. PLC β 2-independent behavioral avoidance of prototypical bittertasting ligands. *Chem Senses* 2005;30(7):593–600. [PubMed: 16135743]
48. Damak S, Rong M, Yasumatsu K, Kokrashvili Z, Perez CA, Shigemura N, Yoshida R, Mosinger B Jr, Glendinning JI, Ninomiya Y, Margolskee RF. Trpm5 null mice respond to bitter, sweet, and umami compounds. *Chem Senses* 2006;31(3):253–64. [PubMed: 16436689]
49. Finger TE, Danilova V, Barrows J, Bartel DL, Vigers AJ, Stone L, Hellekant G, Kinnamon SC. ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. *Science* 2005;310(5753): 1495–9. [PubMed: 16322458]
50. Romanov RA, Rogachevskaja OA, Bystrova MF, Jiang P, Margolskee RF, Kolesnikov SS. Afferent neurotransmission mediated by hemichannels in mammalian taste cells. *EMBO J* 2007;26(3):657–67. [PubMed: 17235286]
51. Huang YJ, Maruyama Y, Dvoryanchikov G, Pereira E, Chaudhari N, Roper SD. The role of pannexin 1 hemichannels in ATP release and cell-cell communication in mouse taste buds. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(15):6436–41. [PubMed: 17389364]
52. Hamilton RB, Norgren R. Central projections of gustatory nerves in the rat. *J Comp Neurol.* 1984;222:560–77.
53. Norgren R, Leonard CM. Taste pathways in rat brainstem. *Science* 1971;173:1136–1139. [PubMed: 4329178]
54. Norgren, R. A synopsis of gustatory neuroanatomy. In: Le Magnen, J.; MacLeod, P., editors. *Olfaction and Taste VI*. Information Retrieval; London: 1977. p. 225-232.

55. Saper CB. Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 1982;210:163–173. [PubMed: 7130477]
56. Scott TR, Small DM. The role of the parabrachial nucleus in taste processing and feeding. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1170:372–7.
57. Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz Z, Scott TR. Gustatory responses of single neurons in the frontal opercular cortex of the macaque monkey. *Neurosci Lett Suppl.* 1985:S456.
58. Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZJ. Gustatory responses of single neurons in the insula of the macaque monkey. *J Neurophysiol.* 1990;63:689–700.
59. de Araujo IE, Rolls ET, Kringelbach ML, McGlone F, Phillips N. Tasteolfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci.* 2003;18:2059–68.
60. Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T. Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron.* 2003;39:701–11.
61. Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S. Hunger modulates the responses to gustatory stimuli of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *Eur J Neurosci.* 1989;1:53–60.
62. Smeets PA, Weijzen P, de Graaf C, Viergever MA. Consumption of caloric and non-caloric versions of a soft drink differentially affects brain activation during tasting. *Neuroimage.* 2011;54:1367–74.
63. Bailey CS, Hsiao S, King JE. Hedonic reactivity to sucrose in rats: modification by pimozide. *Physiol Behav.* 1986;38:447–52.
64. Geary N, Smith GP. Pimozide decreases the positive reinforcing effect of sham fed sucrose in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985;22:787–90.
65. Wise RA. Role of brain dopamine in food reward and reinforcement. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361:1149–58.
66. Xenakis S, Sclafani A. The effects of pimozide on the consumption of a palatable saccharin-glucose solution in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981;15:435–42.
67. Hernandez L, Hoebel BG. Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sci.* 1988;42:1705–12.
68. Kelley AE, Schiltz CA, Landry CF. Neural systems recruited by drug and food-related cues: studies of gene activation in corticolimbic regions. *Physiol Behav.* 2005;86:11–4.

69. Hajnal A, Smith GP, Norgren R. Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286:R31–7.
70. Van der Kooy D, Koda LY, McGinty JF, Gerfen CR, Bloom FE. The organization of projections from the cortex amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. *J Comp Neurol* 1984;224:1–24. [PubMed: 6715573]
71. Morrison, GR. Taste psychophysics in animals. In: Pfaffmann, C., editor. *Olfaction and Taste III*. Rockefeller University Press; New York: 1969. p. 512-516.
72. Nowlis GH, Frank ME, Pfaffmann C. Specificity of acquired aversions to taste qualities in hamsters and rats. *J Comp Physiol Psych* 1980;94:932–942.
73. Ninomiya Y, Higashi T, Katsukawa H, Mizukoshi T, Funakoshi M. Qualitative discrimination of gustatory stimuli in three different strains of mice. *Brain Res* 1984a;322(1):83–92. [PubMed: 6518376]
74. Stephen A, Alles M, Graaf C, Fleith M, Hadjilucas E, Isaacs E, Maffeis C, Zeinstra G, Matthys C, Gil A. The role and requirements of digestible dietary carbohydrates in infants and toddlers. *European Journal of Clinical Nutrition* (2012) 66: 765-779.
75. Li F. Taste perception: from the tongue to the testis. *Mol Hum Reprod*. 2013 Jun; 19(6):349-60
76. Wardle J, Cooke L. Genetic and environmental determinants of children's food preferences. *Br J Nutr*. 2008; 99 Suppl 1:S15-21.
77. Mennella JA. The CHEMICAL SENSES AND THE DEVELOPMENT OF FLAVOR PREFERENCES IN HUMANS. In.; 2007. Chapter 5
78. Leterme A, Brun L, Dittmar A, Robin O. Autonomic nervous system responses to sweet taste: evidence for habituation rather than pleasure. *Physiol Behav*. 2008; 93(4-5):994-9.
79. Glanz K, Basil M, Maibach E, Goldberg J, Snyder D. Why Americans eat what they do: taste, nutrition, cost, convenience, and weight control concerns as influences on food consumption. *J Am Diet Assoc*. 1998; 98(10):1118-26.
80. Birch LL. Psychological influences on the childhood diet. *J Nutr* 1998; 128, 407S-410S.
81. Steiner JE. The gustofacial response: observation on normal and anencephalic newborn infants. *Symp Oral Sens Percept* 1973; 4, 254-278.
82. Ganchrow JR, Steiner JE, Daher M. Neonatal facial expressions in response to different qualities and intensities of gustatory stimuli. *Infant Behav Dev* 1983; 6,189- 200.
83. Rosenstein D, Oster H. Differential facial responses to four basic tastes in newborns. *Child Dev* 1988; 59, 1555- 1568.

84. Steiner JE, Glaser D, Hawilo ME, Berridge KC. Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25, 53-74.
85. Beauchamp GK, Moran M. Dietary experience and sweet taste preference in human infants. *Appetite* 1982; 3, 139-152.
86. Beauchamp GK, Moran M. Acceptance of sweet and salty tastes in 2-year-old children. *Appetite* 1984; 5, 291-305.
87. Schwartz C, Issanchou S, Nicklaus S. Developmental changes in the acceptance of the five basic tastes in the first year of life. *Br J Nutr* 2009; 102, 1375-1385.
88. Eriksson M, Gradin M, Schollin J. Oral glucose and venepuncture reduce blood sampling pain in newborns. *Early Hum Dev* 1999; 55, 211-218.
89. Cowart BJ. Development of taste perception in humans: sensitivity and preference throughout the life span. *Psychol Bull* 1981; 90, 43-73.
90. Pepino MY, Mennella JA. Factors contributing to individual differences in sucrose preference. *Chem Senses* 2005; 30 (Suppl 1), i319-i320.
91. Mennella JA, Pepino MY, Reed DR. Genetic and environmental determinants of bitter perception and sweet preferences. *Pediatrics* 2005; 115, e216-e222.
92. Looy H, Weingarten HP. Facial expressions and genetic sensitivity to 6-npropylthiouracil predict hedonic response to sweet. *Physiol Behav* 1992; 52,75-82.
93. Yeomans MR, Tepper BJ, Rietzschel J, Prescott J. Human hedonic responses to sweetness: role of taste genetics and anatomy. *Physiol Behav* 2007; 91, 264-273.
94. Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr* 1999; 19, 41 – 62
95. Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr* 1999; 19, 41-62.
96. Eertmans A, Baeyens F, Van den Bergh O. Food likes and their relative importance in human eating behavior: review and preliminary suggestions for health promotion. *Health Educ Res* 2001; 16, 443-456.
97. Havermans RC, Jansen A. Increasing children's liking of vegetables through flavour-flavour learning. *Appetite* 2007; 48, 259-262.
98. Rozin P, Zellner D. The role of Pavlovian conditioning in the acquisition of food likes and dislikes. *Ann NY Acad Sci* 1985; 443, 189-202.
99. Rozin P, Vollmecke TA. Food likes and dislikes. *Annu Rev Nutr* 1986; 6, 433-456.
100. Johnson SL, McPhee L, Birch LL. Conditioned preferences: young children prefer flavors associated with high dietary fat. *Physiol Behav* 1991; 50, 1245-1251.

101. Kern DL, McPhee L, Fisher J, Johnson S, Birch LL. The postingestive consequences of fat condition preferences for flavors associated with high dietary fat. *Physiol Behav* 1993; 54, 71-76.
102. Nicklaus S, Boggio V, Issanchou S. Food choices at lunch during the third year of life: high selection of animal and starchy foods but avoidance of vegetables. *Ata Paediatr* 2005; 94, 943-951.
103. Gibson EL, Wardle J. Energy density predicts preferences for fruit and vegetables in 4-year-old children. *Appetite* 2003; 41, 97-98.
104. Nolte J. *The human brain: an introduction to its functional anatomy*. 6 ed. Mosby Elsevier 2008. Pag 324-330

Anexos

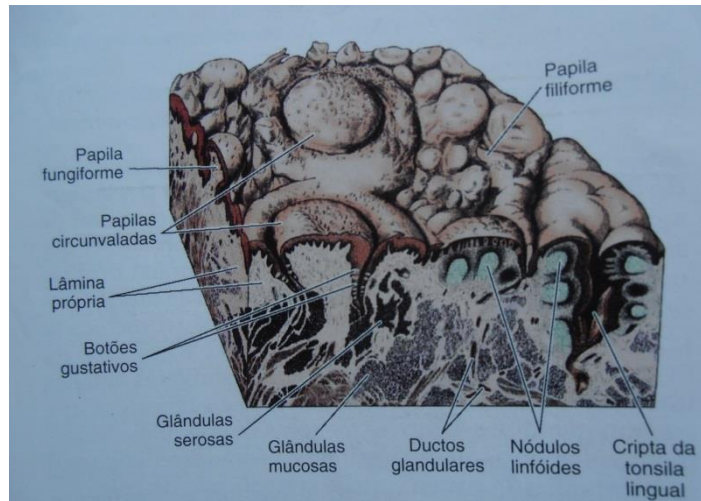


Fig. 1- Superfície da língua na região próxima do V lingual, entre as porções anterior e posterior (11).

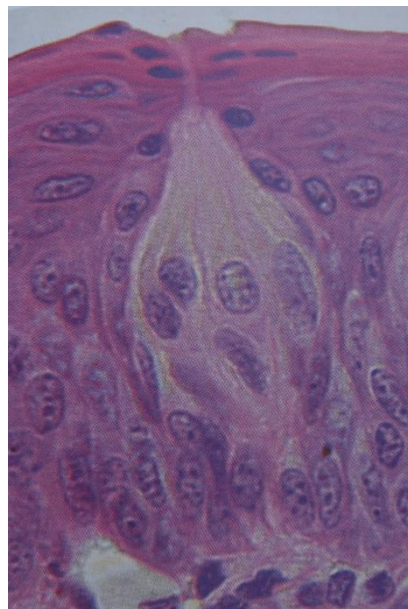


Fig. 2 – Fotomicrografia de um botão gustativo. Coloração hematoxilina e eosina, grande ampliação (foto obtida por M. F. Santos) (11).

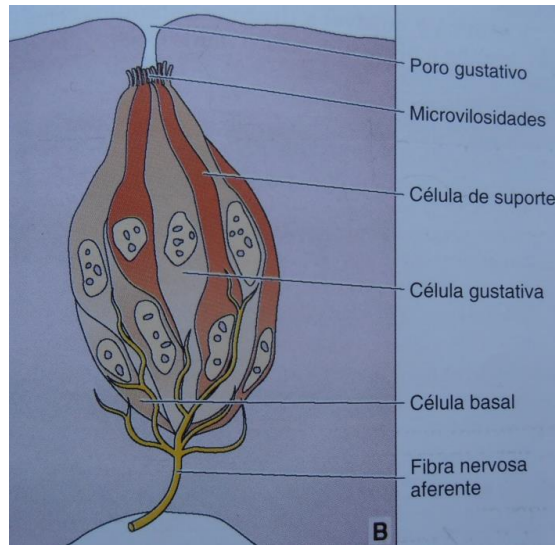


Fig. 3 – Esquema da morfologia de um botão gustativo (11).

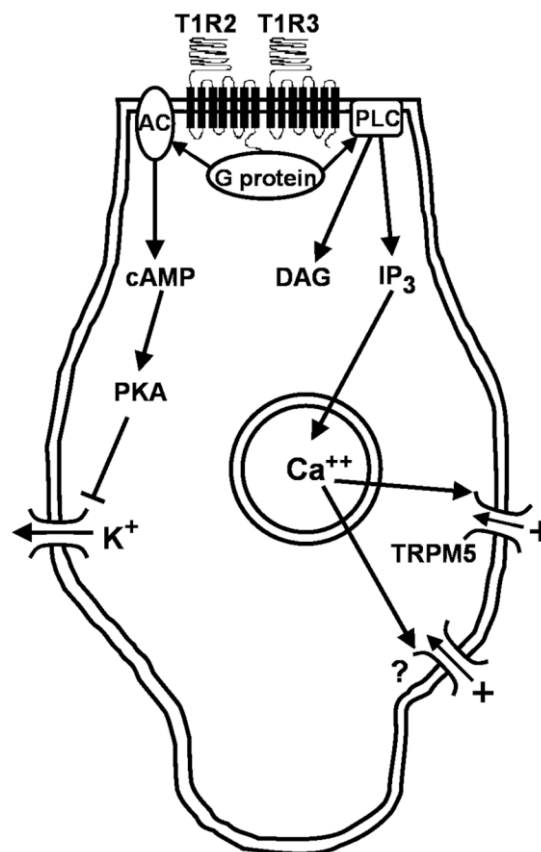


Fig. 4 – Despolarização da célula sensorial gustativa. Os compostos doces ligam-se a um dímero de proteínas formado pelos T1R2 e T1R3. Pensa-se que o T1R2 ativa o complexo proteína-G, que contém subunidades alfa, beta e gama, incluindo α -gustaducina. Uma via de transdução envolve a ativação da adenilato ciclase (AC), que aumenta a produção de AMP cíclico (cAMP), o que causa a despolarização da célula através do efluxo de potássio (K^+). Outra via envolve a ativação da fosfolipase C β 2 (PLC β 2), através do receptor T1R2, que causa a liberação do cálcio intracelular armazenado (Ca^{2+}) através da ação do inositol trifosfato (IP3R3). O cálcio abre os canais não seletivos TrpM5, que permite a entrada de cátions na célula causando a despolarização (20)

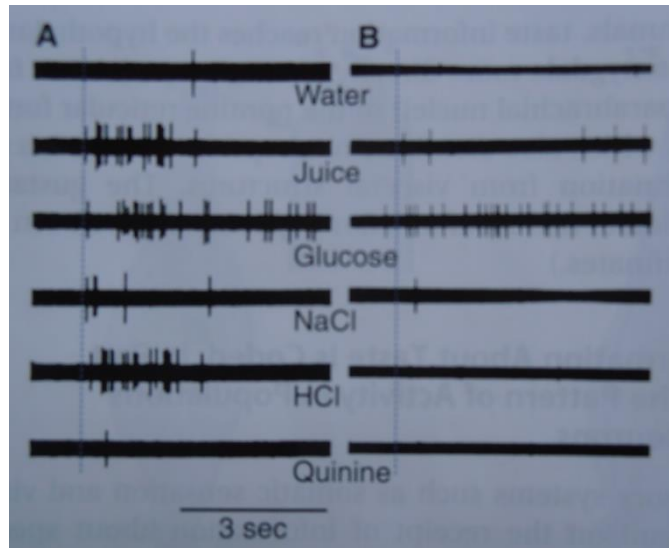


Fig. 5 – Respostas dos neurónios gustativos individuais no núcleo do trato solitário (A) e no córtex orbital (B) de macacos quando sujeitos a substâncias estimulantes do sentido gustativo (104).