

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

JULIANA LOIOLA DOS SANTOS

EDULCORANTES EM ALIMENTOS E SEUS POSSÍVEIS EFEITOS NA SAÚDE

RIO DE JANEIRO

2022

JULIANA LOIOLA DOS SANTOS

EDULCORANTES EM ALIMENTOS E SEUS POSSÍVEIS EFEITOS NA SAÚDE

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Universidade Federal do Rio de Janeiro, como exigência para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Perrone Moreira

RIO DE JANEIRO

2022

JULIANA LOIOLA DOS SANTOS

EDULCORANTES EM ALIMENTOS E SEUS POSSÍVEIS EFEITOS NA SAÚDE

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Universidade Federal do Rio de Janeiro, como exigência para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Perrone Moreira

Aprovado em 05/12/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Daniel Perrone Moreira

Prof. Dr. Alexandre Guedes Torres

Ma. Daniela Scherner Ferreira

Prof^a.Dr^a. Karen Signori Pereira

RIO DE JANEIRO

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, ao meu Anjo da Guarda e à Nossa Senhora, pois a minha fé tem importância suficiente na minha vida para que eu considere relevante adicionar este agradecimento muito pessoal por escrito aqui.

Agradeço à minha mãe, Diana Cleide Loiola Anchieta, e a minha irmã, Natalia Loiola dos Santos. Minha família, mesmo com todos os poréns, sempre demonstrou acreditar no meu potencial e sentir orgulho de minhas conquistas, além de terem me suportado e me ajudado em todos os momentos cruciais para que eu chegasse até aqui. É com muita alegria que eu coloco os nomes da minha mãe e da minha irmã neste trabalho, pois é uma maneira de agradecer por tudo, compartilhar mais um marco importante com elas e fazê-las sentir incluídas.

Agradeço aos meus avós paternos, Maria Augusta de Jesus (*in memoriam*) e Bernardino dos Santos (*in memoriam*), meus segundos pais. Cada vez que me lembro de vocês sinto o coração apertar no peito. Queria que estivessem aqui para eu os apertar mais uma vez num abraço bem demorado.

Agradeço a minha avó materna, Maria Estela Loiola Anchieta, e a minha tia, Antonia Leidiana Sousa de Oliveira. Vocês duas sempre se emocionam com as minhas vitórias e me fazem sentir capaz de qualquer coisa.

Agradeço ao meu professor e orientador Daniel Perrone Moreira, primeiramente por sua enorme paciência comigo, mas também por toda a ajuda e por ter sido o professor do Instituto de Química que ministrou a matéria que eu mais gostei em todo o curso, motivo pelo qual decidi procurá-lo para pedir sua orientação para este trabalho. Não me bastasse ter me apaixonado pela matéria, senti grande admiração por sua didática, organização, humor ácido, franqueza e carinho. Mesmo com todos os puxões de orelha que eu recebi – todos muito mais do que merecidos –, sei que eles sempre vieram de maneira muito atenciosa e com um cuidado que me fez sentir incentivada e motivada, nunca diminuída. Obrigada por ter sido um exemplo e uma inspiração que eu carrego comigo desde a primeira aula de Química de Alimentos. O mundo precisa de mais professores, profissionais e pessoas como você.

Agradeço a todos os amigos e amores que a UFRJ, o sistema Coca-Cola e a vida me trouxeram ao longo desses anos e que foram fundamentalmente importantes para que eu fosse – e seja ainda hoje – capaz de enxergar a vida com mais cor e menos dor: Adielson Mendes, Adriana Aniceto, Alessandra Martinelli, Anna Carolina Zaroni, Bárbara Gomes, Bruno Maia, Bruno Siciliano, Caio Rodrigues, Camila Duarte, Camilla Machado, Carlos Bizarri,

Claudinete Lins, Daniel Chalhub, Eduardo Nascimento, Ellis Macedo, Felipe Xavier, Gabriella Melo, Giovana Rossini, Gabrielle Dias, Guilherme Dantas, Guilherme Priori, Guilherme Rabelo, Gustavo Henrique, Igor Vogel, Isabella Feijó, Isabelle Brandão, Jaqueline Nunes, João Carlos Lopes, Júlia Sette, Juliana Canellas, Káthia Duarte, Kleber Jendiroba, Letícia Araújo, Leonardo Moreira, Lidiane Cavalcanti, Lívia Gonçalves, Lucas Alex do Nascimento, Lucas Amendola, Lucas Pinho, Lúcia Ferreira, Luis Felipe Maciel, Marcos Aurélio, Maria Eduarda Brasil, Mariana Telles, Matteo T., Michelle Carmona, Monica Fonseca, Nathália Gonçalves, Nélio Frias, OvaneBuzzi, Patrícia Nakamura, Paula Dias, Pawel Keller, Pedro Gonçalves, Pedro Mendonça, Rafael Caldana, Rebecca Cervasio, Roger Correa, Rodrigo Costa, Rosalina Brandão, Rudrá Balmant, Sabrina Belchior, Thaissa Fontoura, Vanessa Carneiro, Vanessa Cirilo, Verônica Diniz, Victor Antunes.

Agradeço ao meu namorado, parceiro, melhor amigo e também dinossauro preferido, Pedro Cruz. Sua torcida, incentivo, ajuda, carinho e companheirismo são inegavelmente o combustível principal que me fez conseguir terminar este trabalho. Obrigada por acreditar em mim nos momentos em que eu mesma estava ainda em dúvida.

Agradeço a todos os meus “filhos de quatro patas” por terem aceitado (quase sempre) os abraços inconvenientes e por terem sido motivo de alegria durante a minha vida: Betinho, Calvin, Jesse, Lilica (*in memoriam*), Nickey (*in memoriam*), Shakira (*in memoriam*) e She-ra (*in memoriam*). Mesmo sabendo que pra vocês não faz a menor diferença eu incluir seus nomes aqui, pra mim faz toda a diferença.

Agradeço a minha psicóloga Ana Carvalho, pois sem o trabalho da terapia desenvolvido com ela eu não teria conseguido terminar este projeto final nem o curso de química. Obrigada por me mostrar toda força que havia dentro de mim e que tantas vezes eu tive dificuldades de enxergar.

É com muita gratidão e alegria que eu agradeço a todos os nomes aqui lembrados e eternizados neste trabalho. Eu não conseguiria deixar de fora nenhum de vocês.

“Se você quer ir rápido, vá sozinho. Se você quer ir longe, vá acompanhado.”

Provérbio Africano

RESUMO

Projeto de Curso – IQWX01

TÍTULO: EDULCORANTES EM ALIMENTOS E SEUS POSSÍVEIS EFEITOS NA SAÚDE

ALUNA: JULIANA LOIOLA DOS SANTOS

ORIENTADOR: DANIEL PERRONE MOREIRA

Aditivos edulcorantes compreendem uma classe de aditivos alimentares capazes de conferir gosto doce a um alimento (ou medicamento) sem a mesma quantidade de calorias que opções contendo açúcar(es). O consumo destas substâncias por seres humanos gera uma preocupação no que diz respeito a seus efeitos na saúde, pois apesar de renomados órgãos regulatórios e de saúde internacionais afirmarem que estas substâncias são seguras para consumo, ainda há muitas opiniões controversas, falta de consenso, desinformação e preconceito alimentar. De fato, é necessário que esta classe de aditivos continue sendo explorada e estudada, tanto para suprir uma demanda por novos alimentos com melhor valor nutricional, quanto para garantir a segurança da população no que diz respeito a seu consumo. Este trabalho teve como objetivo apresentar seis exemplos de aditivos edulcorantes que estão entre os mais utilizados em alimentos e reunir informações (características químicas, estabilidade, histórico, síntese, poder de dulçor, análise e *status* regulatório) a respeito de estudos conduzidos acerca destas substâncias: acesulfame de potássio, aspartame, ciclamato de sódio, sacarina sódica, sucralose e Stevia. Demonstrou-se que há evidências científicas que sustentam diferentes opiniões e que é necessário avaliar criticamente cada lado antes de se omitir uma opinião e a fim de que sejam tomadas escolhas da maneira mais informada possível, principalmente no que diz respeito a quais alimentos se deseja consumir ou não. Com base na bibliografia consultada para a construção deste trabalho, contudo, a conclusão é que o consumo de edulcorantes em alimentos, dentro das quantidades estabelecidas por órgãos reguladores, é seguro para seres humanos.

Palavras-chave: edulcorantes, aditivos, açúcar, alimentos, adoçantes, segurança, saúde.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação da estrutura molecular do acesulfame de potássio.....	14
Figura 2. Representação da estrutura molecular do aspartame.	16
Figura 3. Esquema representativo das reações de conversão do aspartame em ácido aspártico e fenilalanina.....	17
Figura 4. Representação da estrutura molecular do ciclamato de sódio.....	20
Figura 5. Representação da estrutura molecular da sacarina sódica dihidratada.....	21
Figura 6. Representação da estrutura molecular do esteviol.	23
Figura 7. Representação da estrutura molecular do esteviosídeo.....	23
Figura 8. Representação da estrutura molecular do rebaudiosídeo A.	24
Figura 9. Representação da estrutura molecular da sucralose.....	26
Figura 10. Linha do Tempo apresentando os anos de descoberta de cada edulcorante.	29
Figura 11. Síntese do acesulfame de potássio a partir da reação da acetoacetamida com trióxido de enxofre.....	29
Figura 12. Representação das estruturas do α -aspartame (S,S)-aspartame, à esquerda, e do β -aspartame (R,R)-aspartame, à direita.	30
Figura 13. Representação do processo enzimático de síntese do precursor do aspartame (P = grupo protetor).....	31
Figura 14. Síntese do ciclamato de sódio a partir da cicloexilamina.	31
Figura 15. Síntese da sacarina a partir do tolueno.....	32
Figura 16. Síntese da sacarina a partir do antranilato de metila.....	33
Figura 17. Síntese da sucralose a partir da sacarose.....	34
Figura 18. Perfil temporal de dulçor da sacarose em comparação com o acesulfame de potássio, o aspartame, a sucralose e um <i>blend</i> de acesulfame + sucralose.....	37
Figura 19. Gráfico comparativo do poder de dulçor de cada edulcorante comparado em massa à sacarose	39
Figura 20. Gráfico comparativo dos diferentes limites das quantidades, em mg, de cada aditivo edulcorante de acordo com a RDC 18/2008.....	46
Figura 21. Representação da estrutura da hidroxiapatita, principal substância componente dos dentes.	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características associadas ao dulçor de cada aditivo edulcorante.....	38
Tabela 2. Principais <i>offnotes</i> de cada edulcorante.....	39
Tabela 3. Atribuição de Aditivos Edulcorantes para Alimentos e seus Respective Limites Máximos de Uso (adaptado do Anexo da RDC nº 18/08, incluindo somente os exemplos de edulcorantes escolhidos para este estudo).	44
Tabela 4. Classificação de acordo com o IMC.....	50
Tabela 5. Ingestão diária aceitável (IDA) (mg/kg de massa corporal) de aditivos edulcorantes selecionados, segundo o JECFA ¹ e a FDA ²	67

SUMÁRIO

1. Introdução e objetivo.....	13
2. Características Químicas e Estabilidade.....	13
2.1. Acesulfame de potássio.....	14
2.2. Aspartame	16
2.3. Ciclamato de sódio.....	19
2.4. Sacarina sódica.....	21
2.5. Stevia (glicosídeos de esteviol).....	22
2.6. Sucralose	25
3. Histórico dos aditivos edulcorantes.....	27
4. Síntese	29
4.1. Acesulfame de potássio.....	29
4.2. Aspartame	30
4.3. Ciclamato de sódio.....	31
4.4. Sacarina	32
4.5. Stevia (glicosídeos de esteviol).....	33
4.6. Sucralose	33
5. Poder de dulçor.....	35
6. Análise.....	39
7. Regulatório.....	41
8. Edulcorantes e a dieta.....	49
8.1. O consumo de edulcorantes e a perda de peso	50
8.2. Efeitos no apetite.....	53
8.3. Diabetes e efeitos na resposta glicêmica	55
8.4. Edulcorantes e a microbiota intestinal.....	57
9. Edulcorantes e a saúde bucal.....	61
10. Toxicidade e estudos sobre o consumo de edulcorantes	63
10.1. Determinação da Ingestão Diária Aceitável (IDA)	65
10.2. Estudos toxicológicos e epidemiológicos.....	69
10.3. Consumo por crianças e populações sensíveis	73
11. Considerações Finais.....	76
12. Bibliografia:	77

1. Introdução e objetivo

Aditivos edulcorantes são substâncias que podem ser utilizadas na composição de alimentos com a intenção de conferir a eles sabor doce sem oferecer a mesma quantidade de calorias que alimentos contendo açúcar(es) possuem. As quantidades de cada edulcorante que podem ser adicionadas às categorias específicas de alimentos, bem como outras condições para uso, são estabelecidas por órgãos reguladores que, por sua vez, utilizam como referência estudos científicos sobre estas substâncias, comprovando sua segurança para consumo por seres humanos.

Este trabalho reúne informações sobre seis aditivos edulcorantes selecionados dentre os que são permitidos para uso no Brasil e em diversos outros países no mundo: acesulfame de potássio, aspartame, ciclamato de sódio, sacarina sódica, sucralose e Stevia (glicosídeos de esteviol).

O objetivo deste trabalho foi apresentar informações como características químicas, estabilidade, histórico, síntese, poder de dulçor, análise e *status* regulatório de cada um dos edulcorantes selecionados e sobre alguns dos estudos já conduzidos com estas substâncias que comprovam sua segurança como aditivos alimentares.

2. Características Químicas e Estabilidade

Para que um aditivo edulcorante seja utilizado em alimentos e bebidas existem características essencialmente importantes para quaisquer aplicações, além das específicas para cada finalidade. Dentre as essenciais, podemos destacar principalmente a necessidade de que a substância em questão seja suficientemente solúvel, de rápida e fácil dissolução e estável hidroliticamente. Além disso, é importante também que ela seja estável mediante exposição ao calor e à luz (MITCHELL, H., 2006).

Assim como para os demais aditivos alimentares, é fundamental que a substância seja aprovada e regulamentada para uso, o que implica em restrições de limites máximos permitidos, os quais são baseados principalmente em critérios de toxicidade (MITCHELL, H., 2006).

A estabilidade de um aditivo alimentar, principalmente em relação aos processos aplicados na produção dos alimentos nos quais eles sejam utilizados, é importante devido a três fatores principais: 1 – a velocidade de degradação ou decomposição do aditivo não deve

comprometer o *shelf-life* (validade ou tempo de prateleira) de um alimento que o contenha; 2 – os produtos e subprodutos da decomposição de um aditivo não devem causar *off-notes* de gosto ou odor no alimento; e 3 – uma vez que se tratam de aditivos alimentares considerados seguros para consumo humano, qualquer substância gerada em suas reações de decomposição também deve ser considerada segura para consumo humano (MITCHELL, H., 2006).

Além dos critérios de estabilidade e segurança para consumo, podemos destacar também fatores comerciais como preço, disponibilidade no mercado (país ou região), aceitação dos consumidores (muitas vezes definida por influência de mídias, classe social ou nível de estudo), incompatibilidade com outras substâncias presentes na matriz alimentar ou com a tecnologia do processo produtivo, dentre diversos outros fatores muitas vezes cruciais para a escolha de qual(is) aditivo(s) edulcorante(s) utilizar para determinado alimento ou bebida. É importante também destacar que, apesar de conferir sabor doce, o uso de aditivos edulcorantes não costuma substituir outras funções de açúcares nos alimentos – especialmente a de volume e textura –, o que muitas vezes torna necessária a utilização de outros tipos de aditivos ou substâncias para suprir estas características (MITCHELL, H., 2006).

2.1. Acesulfame de potássio

O Acesulfame de potássio (**Figura 1**), conhecido também como Acesulfame K ou Ace-K, é um sal cristalino incolor (branco), não higroscópico e bastante solúvel em água (aproximadamente 270 g/L a 20°C). Sua fórmula molecular é $C_4H_4KNO_4S$ e este composto pertence à classe das dihidro-oxatiazinonas dióxidos (MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006).

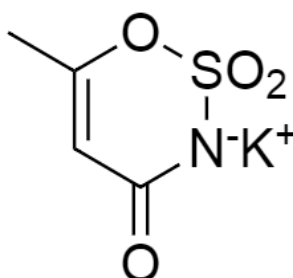


Figura 1. Representação da estrutura molecular do acesulfame de potássio.

Enquanto sólido anidro, a estabilidade do acesulfame de potássio relatada na literatura é consideravelmente alta, podendo esta substância ser armazenada em condições normais por anos sem que sejam detectadas alterações visíveis e/ou analíticas, mesmo quando exposta à luz ou ao calor. Apesar de não apresentar um ponto de fusão definido, o acesulfame de potássio se decompõe em temperaturas próximas à 225°C, tendo sido observados sinais de decomposição em casos de exposição prolongada a 40°C. Contudo, sua estabilidade e resistência a altas temperaturas parecem ser adequadas considerando-se os processos tecnológicos térmicos empregados na produção de alimentos, como aquecimento, cozimento, esterilização e pasteurização, por exemplo. Mesmo o uso de micro-ondas demonstrou ser adequados em consideráveis limitações (LIPINSKI, G-WvR., 1985; MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006).

Em condições normais de armazenamento e de processamento de alimentos e bebidas, soluções aquosas contendo acesulfame de potássio se mantêm estáveis e sem perda do dulçor por muitos meses, considerando-se valores de pH a partir de 3. Mesmo em pHs consideravelmente muito ácidos para alimentos (abaixo de 3) ou acondicionamento a 40°C, alterações perceptíveis só foram notadas após vários meses.

É importante ressaltar que em condições de pHs muito ácidos para alimentos (2,5–3,0) ou exposição ao calor prolongado, por exemplo, o risco de um alimento ter suas propriedades sensoriais afetadas em decorrência de outros ingredientes e aditivos, principalmente aromatizantes, é potencialmente superior às alterações no dulçor devido à decomposição do acesulfame de potássio (ou de outros aditivos edulcorantes). Locais para armazenamento de alimentos normalmente não alcançam temperaturas na faixa de 40°C e, mesmo que alcancem, essa temperatura não costuma ser mantida por um longo período (LIPINSKI, G-WvR., 1985; ROWE *et al.*, 2006).

Com relação à estabilidade do acesulfame de potássio em matrizes de alimentos, não são relatadas reações com outros ingredientes, inclusive aromatizantes, mesmo em casos de concentrações elevadas para aumentar a sensibilidade e acondicionamento em temperaturas elevadas.

Tais propriedades fazem com que o acesulfame de potássio seja, portanto, um aditivo edulcorante estável indicado para uso em diversos alimentos com diferentes teores de umidade e modos de preparo, como, por exemplo, desde doces, pós para o preparo de bebidas, gomas de mascar, biscoitos, até recheios, geleias, caldas, produtos lácteos e bebidas (LIPINSKI, G-WvR., 1985; MITCHELL, H., 2006).

2.2. Aspartame

O aspartame (**Figura 2**) é um sólido cristalino incolor (branco), de fórmula molecular $C_{14}H_{18}N_2O_5$ e cuja estrutura consiste nos aminoácidos L-fenilalanina e L-ácido aspártico interligados por uma ligação metil-éster. Devido à presença de grupamentos ionizáveis em sua estrutura, a solubilidade do aspartame em água depende do pH da solução e, no ponto isoelétrico (pH = 5,2), é de aproximadamente 1% *m/v* a 20°C. Conforme aumento da temperatura e decréscimo do pH (aumento da acidez), a solubilidade do aspartame em meio aquoso também aumenta, chegando, por exemplo, a aproximadamente 10% *m/v* em pH = 2 a 20°C (MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006).

Por ser composto por aminoácidos, o aspartame é metabolizado pelo corpo e possui valor energético de 4 kcal/g, diferentemente de outros edulcorantes não-calóricos. Entretanto, a quantidade de aspartame normalmente consumida é tal que seu valor calórico pode ser desconsiderado.

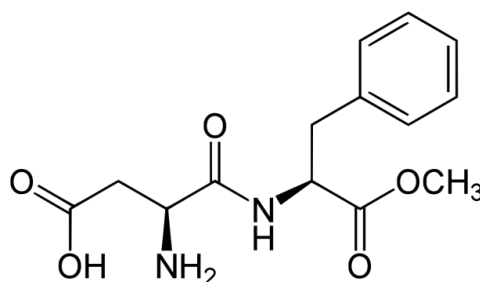


Figura 2. Representação da estrutura molecular do aspartame.

Enquanto sólido e protegido da umidade, o aspartame é bastante estável, mesmo mediante variações de temperatura. Em determinadas condições de umidade, temperatura e pH a ligação metil-éster presente na molécula de aspartame sofre hidrólise e produz o dipeptídeo aspartilfenilalanina e metanol. A degradação também pode ocorrer como consequência da exposição a altas temperaturas por tempo prolongado, de maneira que a fim de se minimizar perdas é recomendado seu emprego em processos tecnológicos que utilizam aquecimento durante curtos períodos, seguido de resfriamento. De fato, a estabilidade da molécula de aspartame pode ser compreendida em função das variáveis pH, temperatura e tempo (BRANEN *et al.*, 2002; ROWE *et al.*, 2006).

Em meio aquoso a hidrólise do aspartame é favorecida em condições de baixo pH, produzindo aspartil-L-fenilalanina. Apesar disso, o aspartame apresenta ótima estabilidade em pH 4,2 e considerável estabilidade na faixa de pH de 3 a 5. Considerando que muitos alimentos apresentam tal faixa de pH, isso não implica em grandes limitações para seu uso como ingrediente. Alternativamente, em pH acima de 5 ocorre a ciclização da molécula, gerando 3-benzil-6-carboximetil-2,5-dioxopiperazina (ou simplesmente dioxopiperazina, DKP), que por sua vez é convertida a aspartilfenilalanina, gerando em seguida os aminoácidos ácido aspártico e fenilalanina. A **Figura 3** ilustra as reações previamente descritas. Uma vez que os produtos gerados pela hidrólise do aspartame não são doces, é possível notar uma perda de dulçor no alimento contendo aspartame ao longo do tempo de armazenamento (BRANEN *et al.*, 2002; MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006; DAMODARAN *et al.*, 2017).

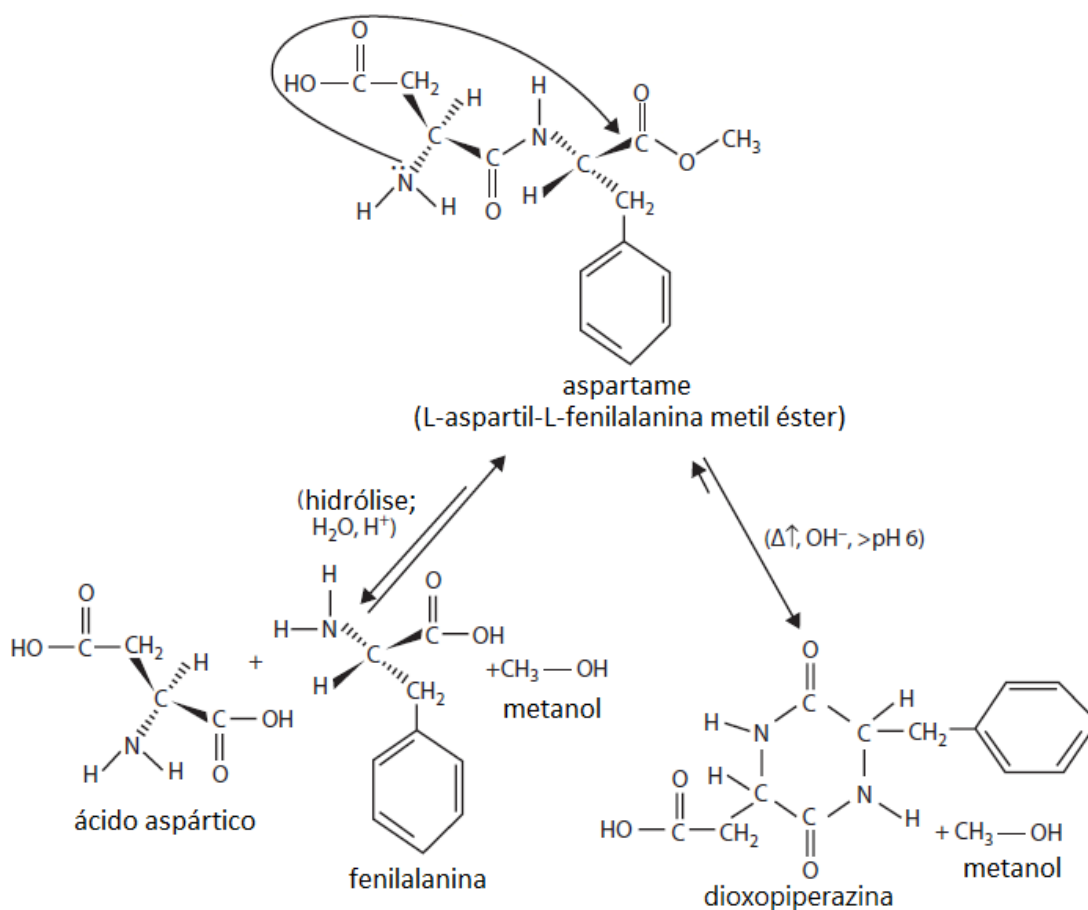


Figura 3. Esquema representativo das reações de conversão do aspartame em ácido aspártico e fenilalanina.

Com o aumento da temperatura, a estabilidade da molécula de aspartame diminui, apesar de seu ponto de fusão de 246-247 °C relatado na literatura. Estudos de estabilidade do aspartame em matrizes alimentares podem apresentar resultados que induzem a conclusões não necessariamente correspondentes com a realidade. É provável que interações com outros ingredientes causem impactos positivos ou negativos tanto na estabilidade do aspartame quanto na percepção do sabor doce promovido por ele em alimentos. Uma vez que sua molécula é composta por aminoácidos, em determinadas condições o aspartame pode participar das Reações de Maillard¹, sendo, portanto, consumido e gerando como produtos compostos de cor marrom. Por outro lado, combinações com outros edulcorantes podem gerar efeitos sinérgicos capazes de conferir uma percepção de melhoria do sabor doce em relação ao uso de cada substância individualmente (MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006).

Nas células da mucosa intestinal, aproximadamente 10% em massa do aspartame são convertidos por catálise enzimática em metanol, substância notoriamente nociva à saúde. Apesar da preocupação acerca do metanol produzido pela degradação do aspartame, há estudos que indicam que mesmo em condições de consumo excessivo de aspartame, a quantidade de metanol gerada não é significativa a ponto de configurar um risco à saúde. Cabe lembrar que a pectina, um polissacarídeo encontrado na parede dos vegetais e, conseqüentemente, presente em diversos alimentos como, por exemplo, frutas e hortaliças, também produz metanol ao ser metabolizada pelo corpo humano, que utiliza essa substância para a produção de ácido fórmico, o qual, por sua vez, é utilizado na síntese do DNA. Os níveis de metanol considerados tóxicos são de 200-500 mg/kg de massa corporal. Para efeitos de comparação, uma lata de 330 mL de um refrigerante contendo 550 mg/L de aspartame geraria, portanto, 18,3 mg de metanol (aproximadamente 0,26 mg/kg considerando-se um indivíduo de 70 kg), enquanto um copo de 220 ml de suco de tomate geraria 47 mg de metanol a partir da pectina presente (aproximadamente 0,67 mg/kg considerando-se uma pessoa de 70 kg) (BRANEN *et al.*, 2002; MITCHELL, H., 2006).

A fenilalanina é um aminoácido essencial e, portanto, deve ser obtida pela ingestão de alimentos uma vez que nosso corpo não é capaz de biosintetizá-la a partir de outras fontes de esqueletos de carbono. No corpo humano a fenilalanina é convertida pela enzima fenilalanina hidroxilase em tirosina, que em seguida é metabolizada. Alguns indivíduos possuem uma deficiência genética na produção desta enzima, o que leva ao acúmulo de fenilalanina nos

¹ As Reações de Maillard são reações químicas de escurecimento não enzimático que ocorrem entre aminoácidos e açúcares redutores presentes nos alimentos, conferindo a eles sabor, odor e cor que pode variar desde tons de dourado ao marrom escuro ou preto.

tecidos, podendo causar problemas cerebrais, dentre outros danos à saúde. A esta condição dá-se o nome de fenilcetonúria (PKU, do inglês *phenyl-ketonuria*). Atualmente não existe uma cura para a fenilcetonúria. O tratamento consiste em uma dieta controlada na ingestão de fenilalanina a fim de se prevenir altos níveis sanguíneos deste aminoácido até a idade adulta. Por esta razão, alguns mercados, como o Brasil, possuem regulamentação para rotular a presença de fenilalanina em alimentos (BRANEN *et al.*, 2002; MITCHELL, H., 2006).

A concentração plasmática de fenilalanina considerada normal para humanos varia de 6 a 12 $\mu\text{mol/dL}$. O limite para níveis tóxicos de fenilalanina no plasma é de 100 $\mu\text{mol/dL}$ para pessoas normais (inclusive crianças) e de 50 $\mu\text{mol/dL}$ para mulheres grávidas. Estudos clínicos indicam que apenas o consumo de 200 mg/kg de aspartame poderia provocar um aumento na concentração plasmática de fenilalanina para 50 $\mu\text{mol/dL}$, o que seria equivalente, por exemplo, ao consumo, em um curto espaço de tempo, de 24 L de uma bebida adoçada com aspartame (BRANEN *et al.*, 2002).

Devido à baixa estabilidade em condições de alto teor de umidade, o aspartame costuma ser utilizado preferencialmente em medicamentos e alimentos mais secos, como chocolates, gomas de mascar, preparados sólidos, chás para infusão, café solúvel, vitaminas, mas também existem hoje no mercado iogurtes, sorvetes, laticínios, refrigerantes e muitos outros produtos adicionados de aspartame, além do seu uso como adoçante de mesa. As opções podem incluir apenas o aspartame ou *blends* com outros adoçantes (BRANEN *et al.*, 2002; MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006).

Por ser sensível a altas temperaturas, a adição desta substância em processos produtivos deve ser realizada após etapas de aquecimento ou processamentos térmicos. O mesmo tipo de exigência aplica-se aos aditivos aromatizantes ou outras substâncias sensíveis ao calor, com o objetivo de minimizar perdas (e conseqüentemente custos) e garantir a qualidade dos produtos finais. Não é incomum que seja feita uma adição ligeiramente maior da quantidade de ingredientes que sofrem tais perdas durante a produção ou que seja realizado algum processo para proteção destes como, por exemplo, o de encapsulamento (MITCHELL, H., 2006).

2.3. Ciclamato de sódio

Os ciclamatos compreendem um grupo que abarca o ácido ciclâmico, o ciclamato de sódio e o ciclamato de cálcio. O ciclamato de sódio (**Figura 4**), cuja fórmula molecular é

$C_6H_{12}NO_3SNa$, se apresenta sob a forma e de um sólido cristalino incolor (branco), bastante solúvel em água (aproximadamente 200g/L a 20°C) e estável mesmo em altas temperaturas. O pKa da forma ácida equivale a 1,71 e indica que o ácido ciclâmico é um ácido forte, cujos sais de sódio e cálcio sofrem hidrólise em extensão dependente do pH da solução (BRANEN *et al.*, 2002; MITCHELL, H., 2006).

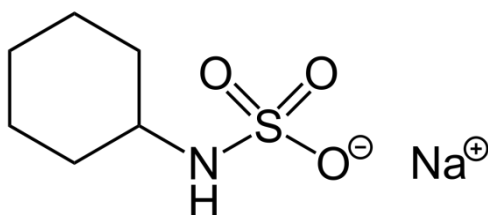


Figura 4. Representação da estrutura molecular do ciclamato de sódio.

O ciclamato de sódio pode sofrer hidrólise em meio aquoso a uma velocidade muito lenta e proporcional à acidez, gerando sulfato/ácido sulfúrico e cicloexilamina. Para todos os efeitos, apesar disso, mesmo em solução ele é considerado estável frente ao calor, luz e numa ampla faixa de pH. Estudos indicam que mesmo em condições extremas não houve perda de dulçor ou produção de cicloexilamina em níveis significativamente preocupantes. Ainda assim, seu armazenamento em forma sólida é recomendado em recipientes fechados e em local seco e arejado (MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006).

Apesar de o ácido ciclâmico ser suficientemente solúvel para praticamente todas as aplicações imagináveis, as formas iônicas de sódio e cálcio são mais solúveis e preferidas por conferirem menor acidez ao meio. Uma vez que, assim como os demais aditivos edulcorantes, o ciclamato é utilizado para conferir sabor doce em alimentos e bebidas em concentrações muito inferiores à sacarose, a diferença de solubilidade entre as formas ácida e iônica não é um fator diferencial ao ponto de impactar na escolha (MITCHELL, H., 2006).

O ciclamato pode ser encontrado principalmente em bebidas e como adoçante de mesa. Devido ao seu *off-taste* amargo quando utilizado sozinho, é mais comum sua utilização em blends com sacarina sódica e/ou outros edulcorantes, uma vez que nessas condições ocorrem efeitos sinérgicos que minimizam essa percepção. Praticamente todas as demais aplicações requerem o uso de ingredientes responsáveis por conferir outras características físicas e sensoriais que normalmente são proporcionadas nos alimentos pelo açúcar ou outros carboidratos como, por exemplo, a diminuição da temperatura de congelamento de

sobremesas ou gelatinização do amido em alimentos preparados em fornos (MITCHELL, H., 2006).

2.4. Sacarina sódica

A sacarina sódica (**Figura 5**) é um sólido cristalino incolor (branco) de fórmula molecular $C_7H_4NNaO_3S$. A forma sódica é bastante solúvel em água (aproximadamente 1.200 g/L a temperatura ambiente) e pertencente ao grupo do qual também fazem parte a sacarina de cálcio e a sacarina sob a forma protonada. Assim como o acesulfame de potássio, a sacarina é um exemplo de edulcorante caracterizado pela estrutura N-sulfonil amida, ou seja, que possui o grupo $CONHSO_2$ em sua estrutura. A forma dihidratada da sacarina sódica ($C_7H_4NNaO_3S \cdot 2H_2O$) também costuma ser referenciada tanto quanto a forma anidra. A sacarina é considerada um ácido forte², cujos sais sofrem hidrólise dependendo do pH da solução (BRANEN *et al.*, 2002; ROWE *et al.*, 2006; MITCHELL, H., 2006).

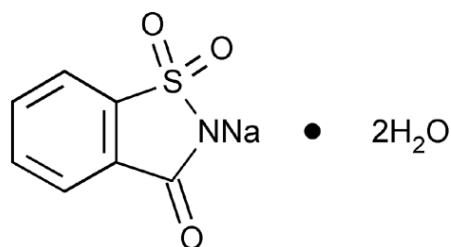


Figura 5. Representação da estrutura molecular da sacarina sódica dihidratada.

A sacarina sódica, bem como a forma protonada, apresenta boa estabilidade térmica, seja enquanto substância isolada ou enquanto parte de um alimento, característica imprescindível para um aditivo. Há evidências de que sua decomposição em quantidades significativas ocorreria somente em temperaturas acima de 120°C em pH abaixo de 2 por mais de uma hora. A sacarina, principalmente sob a forma ácida, é capaz de reagir com macromoléculas, gerando precipitados. Recomenda-se que seu armazenamento se dê em recipientes fechados e em locais secos e arejados (BRANEN *et al.*, 2002; ROWE *et al.*, 2006).

Os subprodutos majoritários formados na decomposição da sacarina dependem do pH do meio. Em pH ácido a hidrólise produz quase que exclusivamente ácido 2-sulfobenzóico.

² Há diferentes valores de pKa para a sacarina disponíveis na literatura: 1,6 a 25°C segundo ROWE *et al.*, 2006, e 2,32 segundo DEAN *et al.*, 1985.

Conforme o pH aumenta, ocorre a formação de ácido 2-amino-sulfobenzóico (ou a forma correspondente desprotonada). Ambos compostos podem ser eventualmente encontrados como contaminantes em quantidades traço em amostras comerciais de sacarina. Uma vez que a sacarina pode ser considerada altamente estável, há pouca ou nenhuma preocupação com a perda do dulçor ou outras consequências da decomposição de sua molécula, sendo a mesma, portanto, segura para consumo (MITCHELL, H., 2006).

A sacarina costuma ser utilizada em bebidas, como adoçante de mesa e em produtos de higiene bucal como, por exemplo, pastas de dentes e enxaguantes bucais. Ela é também comumente utilizada em *blends* com ciclamatos e aspartame devido a efeitos de sinergia. Além desta razão, quando associada a outros edulcorantes, a quantidade de sacarina requerida para conferir o sabor doce é menor, o que reduz também a percepção de um *after-taste* metálico, relatado por cerca de 25% da população (ROWE *et al.*, 2006).

2.5. Stevia (glicosídeos de esteviol)

Os glicosídeos de esteviol são substâncias naturalmente encontradas nas folhas da *Stevia rebaudiana*, planta nativa do norte do Paraguai, mas cultivada em outros países da América do Sul (inclusive no Brasil) e também no Japão, na China e na Coreia do Sul. O esteviol (**Figura 6**) é, na verdade, a aglicona (ou genina)³ característica dos glicosídeos de esteviol. Dentre estes glicosídeos diterpenos, destaca-se, devido ao grande interesse acadêmico e comercial, o esteviosídeo (**Figura 7**), isômero predominante em todas as variedades de Stevia[®]. É importante ressaltar que o perfil de composição distribuído dentre os diferentes isômeros de glicosídeos de esteviol depende principalmente da origem da planta, mas pode ser também influenciado pelas condições de cultivo (MITCHELL, H., 2006).

Dependendo de quantas e/ou quais moléculas glicídicas estão ligadas ao esteviol, tem-se diferentes glicosídeos, com propriedades sensoriais também distintas. O esteviosídeo consiste na molécula de esteviol ligada a uma glicose e a uma sofrorse, dissacarídeo composto por 2 moléculas de glicose (do inglês, *sophorose*). Já o rebaudiosídeo A (**Figura 8**) consiste no esteviol ligado a uma glicose e um trissacarídeo composto por 3 moléculas de glicose. Conforme o esperado, por conter mais grupos polares em sua estrutura, o rebaudiosídeo A é mais solúvel em água do que o esteviosídeo, cuja solubilidade relatada na literatura equivale a menos de 1% (*m/v*). Apesar disso, dado o potencial poder de dulçor

³Aglicona ou genina é o nome dado à parte não glicídica de um glicosídeo.

destas substâncias, esta característica não compromete seu uso como aditivo edulcorante. O gosto do rebaudiosídeo A também é considerado mais parecido com o da sacarose, enquanto o esteviosídeo possui um gosto doce, mas acompanhado de um gosto amargo. Devido a este amargor apresentado pelo esteviosídeo, que naturalmente costuma ser o isômero predominante na *S. rebaudiana*, foram desenvolvidas variações oriundas de cruzamentos nos quais o rebaudiosídeo A prevalece, existindo inclusive um produto que alega ser composto por 99% de rebaudiosídeo A (MITCHELL, H., 2006).

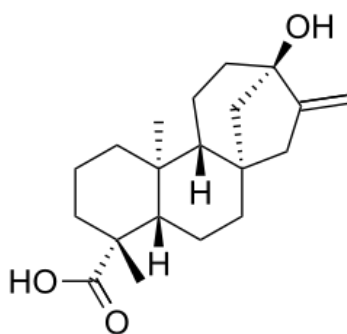


Figura 7. Representação da estrutura molecular do esteviol.

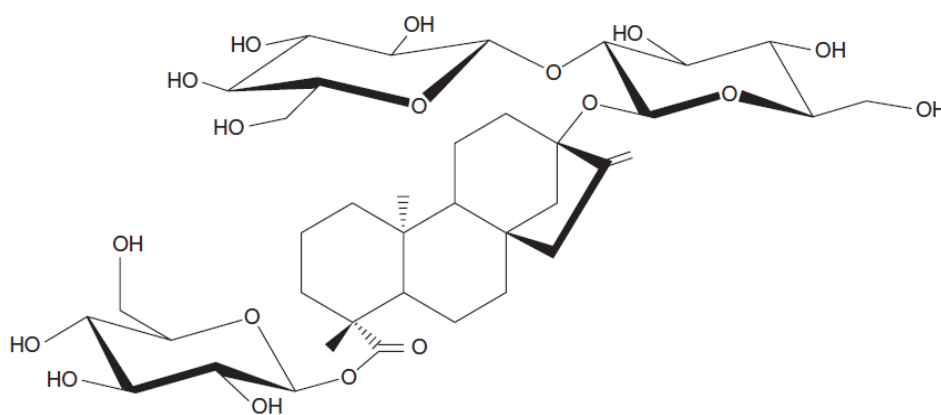


Figura 6. Representação da estrutura molecular do esteviosídeo.

Tanto o esteviosídeo quanto o rebaudiosídeo A são considerados estáveis. Um estudo detalhado conduzido com amostras purificadas destas substâncias em solução aquosa, em concentrações de 6,5 mg/mL (cerca de 10 vezes o maior limite máximo permitido pela ANVISA para alimentos), relatou perdas significativas quando submetidas a 100 °C por períodos variando entre 4 e 65 horas, em pH neutro e em soluções acidificadas com ácido fosfórico e ácido cítrico. A degradação de ambas as substâncias em meio ácido foi maior nessas condições. Entretanto, mesmo as amostras acidificadas, quando submetidas a

aquecimento a 60 °C por até 137 h, não demonstraram sinais apreciáveis de degradação. Amostras de bebidas carbonatadas contendo ácido fosfórico e ácido cítrico, sem a presença de conservantes, adoçadas apenas com esteviosídeo e rebaudiosídeo A também foram analisadas. As amostras de bebidas carbonatadas acidificadas tanto com ácido cítrico quanto com ácido fosfórico não apresentaram alterações significativas a 4 °C ou a temperatura ambiente por 5 meses quando adoçadas com esteviosídeo na concentração de 0,1%. Foram observadas perdas de concentração significativas nestas soluções após 4 meses submetidas a 37 °C. As amostras adoçadas com rebaudiosídeo A não demonstraram alterações significativas durante 4 meses a 4 °C, 3 meses a temperatura ambiente ou 1 mês a 37 °C. Quando submetidas a aquecimento a 60 °C, ambas as amostras de bebidas contendo esteviosídeo e rebaudiosídeo A apresentaram nenhuma ou pequena perda de concentração durante 137 h.

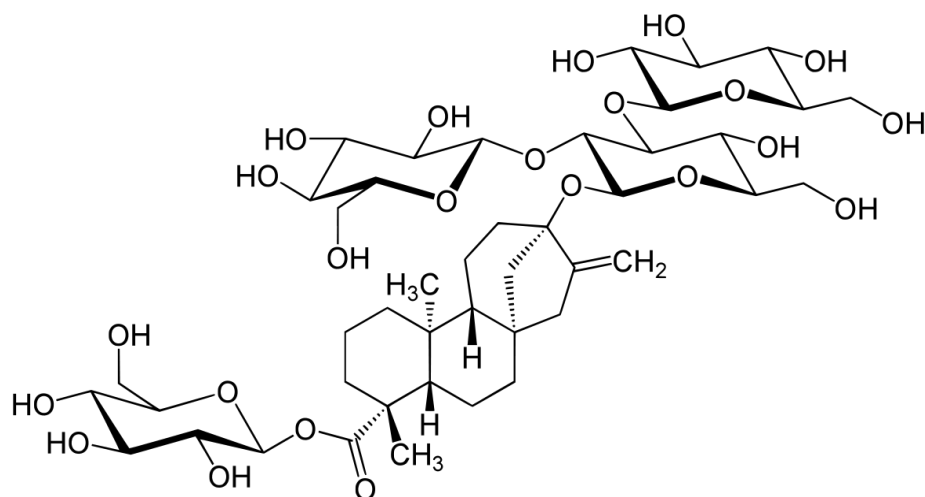


Figura 8. Representação da estrutura molecular do rebaudiosídeo A.

O esteviosídeo apresentou grande estabilidade frente à exposição à luz solar, não tendo sido observadas alterações significativas em quaisquer amostras analisadas por este estudo. Sob mesmas condições, entretanto, o rebaudiosídeo A sofreu até 22% de perda nas amostras de bebidas carbonatadas e acidificadas. Apesar disso, não foram detectados novos produtos de degradação e nem foi percebido *off-taste* (gosto ruim) em nenhum destes casos. Em relação às propriedades sensoriais, não foram percebidas alterações além da doçura dentre as amostras submetidas às condições estudadas. As perdas de dulçor nas amostras com degradação inferior a 10% dificilmente foram percebidas, tanto para o esteviosídeo quanto para o rebaudiosídeo A. Os produtos de degradação detectados demonstraram que, quando degradado, o esteviosídeo dá origem à glicose, esteviolbiosídeo e um subproduto não

identificado por este estudo. Não foram identificados subprodutos de degradação do rebaudiosídeo A (CHANG *et al.*, 1983).

Apesar do exemplo de estudo supracitado, uma vez que apenas a extração e a purificação dos glicosídeos de esteviol não permite obter nenhum dos isômeros de forma isolada, a maior parte dos trabalhos conduzidos utiliza amostras contendo misturas ao invés de algum isômero puro. Mesmo assim, nos países onde é permitido o uso de Stevia® como alternativa ao açúcar, a utilização da mistura, por vezes declarada como “glicosídeos de esteviol” (forma utilizada, por exemplo, no Brasil), não compreende uma limitação ou restrição para a indústria. Além de ser utilizada também como adoçante de mesa, a Stevia® pode ser encontrada em alimentos como bebidas, doces, gomas, sorvetes, iogurtes, chás e etc (MITCHELL, H., 2006).

Apesar do esteviosídeo e do rebaudiosídeo A serem os isômeros geralmente presentes em maiores quantidades nas folhas de Stevia, existem diversos outros glicosídeos de esteviol que também estão presentes, mesmo que em menores quantidades. É importante ressaltar também que a cada descoberta de um novo glicosídeo de esteviol, após isolada e identificada a nova substância, são conduzidos diversos estudos para atestar sua segurança para consumo como aditivo alimentar (MITCHELL, H., 2006).

2.6. Sucralose

A sucralose (**Figura 9**), comercialmente conhecida como Splenda®, é um sólido cristalino incolor (branco) não higroscópico e bastante solúvel em água (28,2 g/100 ml a 20°C). Trata-se de um derivado tricloro da galactosacarose, epímero⁴ da sacarose no carbono 4, e cuja fórmula molecular é C₁₂H₁₉Cl₃O₈ (BRANEN *et al.*, 2002; MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006).

A estabilidade da sucralose relatada na literatura é consideravelmente alta e, portanto, seu armazenamento não necessita de quaisquer condições especiais. A conservação deve ser ao abrigo de umidade, sem exposição ao calor e em recipientes fechados. Apesar de não apresentar um ponto de fusão bem definido, a sucralose se decompõe a uma temperatura de aproximadamente 125 °C. Ainda assim, não há perda de dulçor significativa nos alimentos contendo sucralose que passam por tratamentos ou processos térmicos, como, por exemplo, cozimento, pasteurização, processamento UHT (do inglês, *ultra high temperature*) e

⁴ Epímeros são diastereoisômeros que diferem em apenas um centro quiral.

esterilização. Quando submetida a elevadas temperaturas, a sucralose pode sofrer decomposição, gerando monóxido e dióxido de carbono, além de pequenas quantidades de ácido clorídrico (MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006).

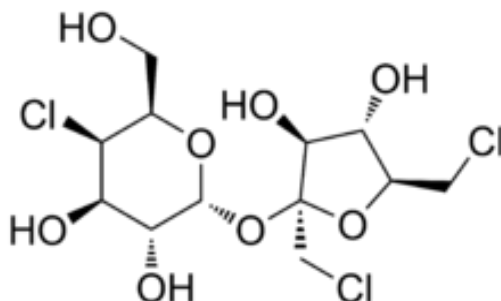


Figura 9. Representação da estrutura molecular da sucralose.

Estudos indicam que, em solução aquosa, a sucralose se mantém estável e que não há evidências significativas de reações entre a sucralose e outros aditivos alimentares ou componentes de alimentos, mesmo considerando-se alimentos de pHs ácidos e longos períodos de acondicionamento. Entretanto, sua estabilidade é maior em pHs de 5 a 6 (ROWE *et al.*, 2006).

Quando submetida a condições de pH abaixo de 3 e temperatura igual ou superior a 35 °C, a sucralose em solução aquosa sofre hidrólise, resultando em seus componentes monossacarídeos: 4-cloro-4-deoxigalactose e 1,6-dicloro-1,6-dideoxifrutose. A reação é lenta e se processa de maneira similar ao mecanismo de hidrólise da sacarose. A diferença na estabilidade que os átomos de cloro conferem à ligação glicosídica da molécula de sucralose frente à protonação é o que justifica sua hidrólise ser aproximadamente duas ordens de grandeza mais lenta que a hidrólise da sacarose. Tal atributo garante a preservação do sabor doce em alimentos contendo sucralose (MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006).

Há evidências de que a sucralose pura se decompõe após sua fusão, a 125°C, gerando CO₂, H₂O, HCl e alguns hidrocarbonetos aromáticos policlorados que seriam potencialmente prejudiciais à saúde. Uma das hipóteses acerca destas evidências é de que estes compostos aromáticos policlorados poderiam ser formados, inclusive, à cerca de 100°C, temperatura de ebulição da água, o que representaria uma preocupação ao considerar-se o preparo de chás e café, por exemplo. A formação destes compostos aromáticos estaria relacionada justamente à presença de cloro na molécula. Evidências como estas exemplificam a importância de que aditivos alimentares sejam exaustivamente estudados e testados de maneira a garantir a

segurança dos consumidores. De toda forma, é importante considerar que a interação com os outros componentes de uma matriz alimentar não pode ser totalmente desconsiderada ao avaliar os resultados de estudos sobre aditivos edulcorantes (DE OLIVEIRA *et al.*, 2015).

A sucralose é um dos aditivos edulcorantes mais estudados no mundo e existem muitos estudos que confirmam sua segurança para o consumo humano nos limites estabelecidos pelos órgãos reguladores. Não há indícios de que seja uma substância carcinogênica, nem que a sucralose seja quebrada no trato gastrointestinal ou acumulada no tecido adiposo (BAIRD *et al.*, 2000; BRANEN *et al.*, 2002).

A qualidade do dulçor e a excelente estabilidade conferem à sucralose grande versatilidade no que diz respeito ao seu uso em alimentos como aditivo edulcorante. Sendo assim, é comum encontrar bebidas, biscoitos, sorvetes, molhos, produtos enlatados, gomas, iogurtes, doces, dentre outros exemplos de alimentos contendo sucralose (MITCHELL, H., 2006).

3. Histórico dos aditivos edulcorantes

Neste tópico pretende-se apresentar, em ordem cronológica, a história de cada edulcorante selecionado para este trabalho, principalmente no que diz respeito a sua descoberta e ao início da utilização de cada uma destas substâncias como aditivos alimentares.

A sacarina foi o primeiro composto orgânico doce mais potente que a sacarose a ser desenvolvido comercialmente. Sua descoberta data de 1879 e é atribuída aos químicos Ira Remsen e Constantine Fahlberg, da Universidade de Johns Hopkins, nos Estados Unidos. Inicialmente a sacarina foi utilizada como antisséptico e conservante, mas seu uso como edulcorante se estabeleceu logo em seguida. O Método Remsen-Fahlberg, desenvolvido pelos químicos, permitiu que a sacarina fosse o primeiro produto a ser comercializado pela Monsanto Chemical Company, fundada em 1901 por John F. Queeny e adquirida pela Pfizer em 2002. Na década de 1950, a Maumee Chemical Company desenvolveu um novo processo mais eficiente para a produção comercial de sacarina. A empresa foi adquirida pela Sherwin Williams Company, em 1966, que vendeu a produção de sacarina em 1985 à PMC Specialities Group, Inc. (BRANEN *et al.*, 2002; MITCHELL, H., 2006).

A descoberta da Stevia[®] como adoçante é atribuída ao botânico ítalo-suíço Moisés S. Bertoni, em 1901, mas estima-se que a planta já era utilizada por indígenas, para adoçar comidas e medicamentos, antes da chegada dos espanhóis, na América do Sul. Os glicosídeos

de esteviol provenientes da Stevia[®], entretanto, só foram identificados pela primeira vez em 1931 pelos pesquisadores franceses M. Bedeland R. Lavielle (INTERNATIONAL STEVIA COUNCIL).

O ciclamato de sódio foi sintetizado em 1937 por Michael Sveda, estudante de graduação na Universidade de Illinois, que descobriu sais de ácido ciclohexilsulfâmico (sais de ácido ciclâmico, ou ainda, ciclamatos) que possuem gosto doce. Apesar disto, a primeira produção comercial só ocorreu nos Estados Unidos em 1950.

Em 1965, nos Estados Unidos, o aspartame foi descoberto acidentalmente por J.D. Schlatter nos Laboratórios G.D. Searle, que atualmente também fazem parte do Grupo Pfizer (BRANEN *et al.*, 2002; MITCHELL, H., 2006).

Em 1967 uma indústria químico-farmacêutica alemã chamada Hoechst AG (atualmente Nutrinova Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH) conduziu reações utilizando o intermediário isocianato fluorosulfonil e substâncias contendo um anel di-hidro-oxatiazinona dióxido, resultando em produtos nos quais foi evidenciado gosto doce pela primeira vez. Tal observação propiciou a criação de um projeto de pesquisa com o objetivo de desenvolver um novo adoçante, o qual culminou na descoberta do acesulfame de potássio (ARPE, 1978).

A sucralose foi descoberta em 1976 e é resultado de um amplo programa de pesquisa conduzido na década de 1970 pela Tate & Lyle PLC, fornecedor global de ingredientes para a indústria de alimentos e bebidas há 160 anos, sediada em Londres. O objetivo do programa era descobrir novas utilidades para o açúcar, além da alimentícia, de maneira que fossem exploradas as áreas de detergentes, plásticos, etc., porém sem grandes êxitos. Uma das linhas de pesquisa, em parceria com o Professor Les Hough, da Universidade de Londres Queen Elizabeth College, buscava examinar a natureza doce da sacarose e os fatores responsáveis por seu gosto agradável. Após a síntese e avaliação de centenas de derivados da sacarose, observou-se um pequeno grupo de derivados halogenados em posições específicas da molécula nos quais a percepção de dulçor era mais acentuada que a sacarose. A sucralose, derivado tricloro da sacarose, destacou-se frente aos demais compostos do seletivo grupo devido ao seu atendimento de outros requisitos necessários para um aditivo edulcorante, como a alta resistência ao calor, boa estabilidade química, grande solubilidade em água e baixa toxicidade (BRANEN *et al.*, 2002; MITCHELL, H., 2006).

A **Figura 10** esquematiza uma Linha do Tempo construída para apresentar, de maneira visual, o ano de descoberta de cada edulcorante. No caso da Stevia, são destacados os

anos de sua descoberta enquanto nova espécie (1902) e o ano de identificação dos glicosídeos de esteviol (1931). No caso do ciclamato, são destacados os anos de sua descoberta (1937) e o ano da sua primeira produção comercial (1950).



Figura 10. Linha do Tempo apresentando os anos de descoberta de cada edulcorante.

4. Síntese

4.1. Acesulfame de potássio

A síntese inicialmente descoberta e utilizada para a produção comercial envolvia substâncias de partida difíceis de manusear, o que levou ao desenvolvimento de processos alternativos. Um destes processos consiste na reação de acetoacetamida com trióxido de enxofre. Presume-se a formação de N-sulfoacetoacetamida, que na sequência é desidratada pelo excesso de trióxido de enxofre, formando dióxido de oxatiazinona (tradução livre de *oxathiazinone dioxide*), a qual é neutralizada com hidróxido de potássio, resultando no acesulfame de potássio (**Figura 11**). Também é relatada a reação da acetoacetamida com fluoreto de sulfurila e carbonato de potássio com bom rendimento (AGER *et al.*, 1998; ARPE, 1978; MITCHELL, H., 2006).

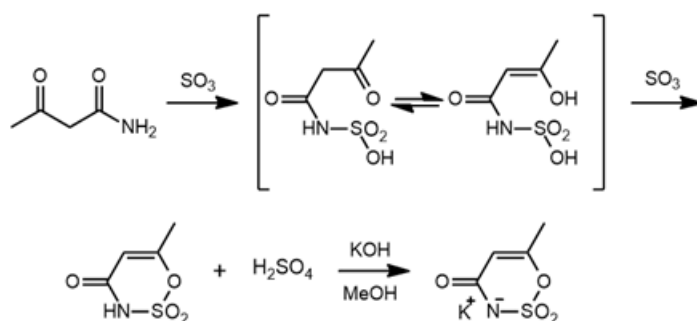


Figura 11. Síntese do acesulfame de potássio a partir da reação da acetoacetamida com trióxido de enxofre.

4.2. Aspartame

O aspartame é produzido pela combinação, enzimática ou não-enzimática, de uma molécula de L-ácido aspártico e uma molécula de L-fenilalanina ou DL-fenilalanina. É importante ressaltar que o processo enzimático, por ser enantioesletivo, produz apenas o α -aspartame (S,S-aspartame), enquanto o processo não-enzimático produz tanto o α -aspartame quanto o β -aspartame (R,R-aspartame) (**Figura 12**). Uma vez que a forma β não apresenta poder de dulçor, mas sim gosto amargo, o processo não-enzimático requer uma etapa adicional de purificação para a separação deste isômero (ROWE *et al.*, 2006).

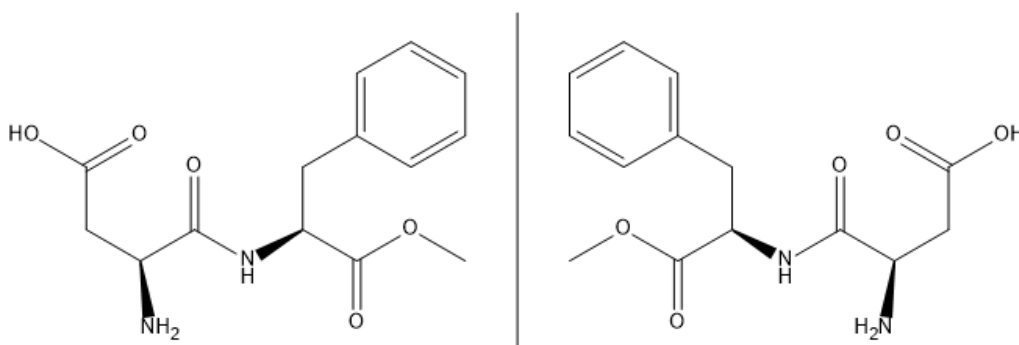


Figura 12. Representação das estruturas do α -aspartame (S,S)-aspartame, à esquerda, e do β -aspartame (R,R)-aspartame, à direita.

Apesar da descoberta do aspartame pela G.D. Searle, foi a companhia japonesa Ajinomoto que desenvolveu e patenteou a maioria dos processos utilizados para a produção comercial de aspartame. A maior parte destes processos consiste nas etapas de proteção dos grupos de cada molécula de aminoácido não envolvidos na síntese do aspartame, seguidas das etapas de formação da ligação metil-éster, remoção dos grupos protetores, extração e purificação e cristalização do aspartame.

A maioria dos processos de catálise enzimática de produção de aspartame utiliza proteases para sintetizar o dipeptídeo a partir dos aminoácidos precursores contendo ainda assim os grupos protetores (**Figura 13**). Uma vez que o dipeptídeo formado é menos solúvel que os aminoácidos individualmente, o equilíbrio da reação é deslocado favorecendo a síntese do aspartame. A remoção dos grupos protetores em uma etapa posterior à formação da ligação metil-éster pode ser feita de maneira química ou enzimática. A utilização de processos enzimáticos para a produção de aspartame começou a ser patentada no final da década de

1970 pela companhia japonesa Toyo Soda Manufacturing Co. Ltd (atualmente Tosoh Corporation) e apresenta como vantagem a possibilidade de ser utilizada a DL-fenilalanina, que apresenta melhor custo-benefício em relação a L-fenilalanina por se tratar de uma forma opticamente menos pura, sintetizada quimicamente (AGER *et al.*, 1998; MITCHELL, H., 2006).

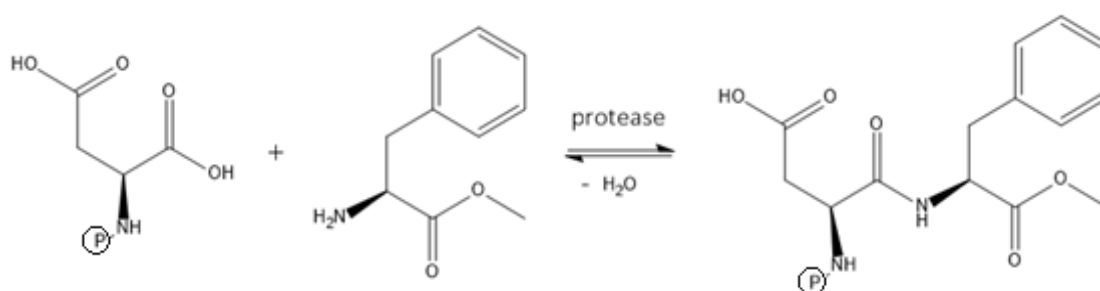


Figura 13. Representação do processo enzimático de síntese do precursor do aspartame ((P) = grupo protetor).

4.3. Ciclamato de sódio

A síntese do ácido ciclâmico consiste na sulfonação da cicloexilamina. Para esta etapa podem ser utilizados diversos agentes sulfonantes, como, por exemplo, o ácido clorossulfúrico (HSO_3Cl), o ácido sulfâmico (H_3NSO_3), ácido sulfúrico fumegante ($\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{SO}_3$) ou outros. A obtenção dos ciclamatos, sais do ácido ciclâmico, envolve na sequência uma etapa de neutralização com a base correspondente (**Figura 14**). Normalmente é utilizado o hidróxido de sódio, obtendo-se assim o ciclamato de sódio, mas também podem ser produzidos os ciclamatos de cálcio, potássio, magnésio ou podem ser utilizadas bases orgânicas, como a trietilamina ou trimetilamina, para uma posterior conversão nos sais de cátions metálicos (BRANEN *et al.*, 2002; MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006).

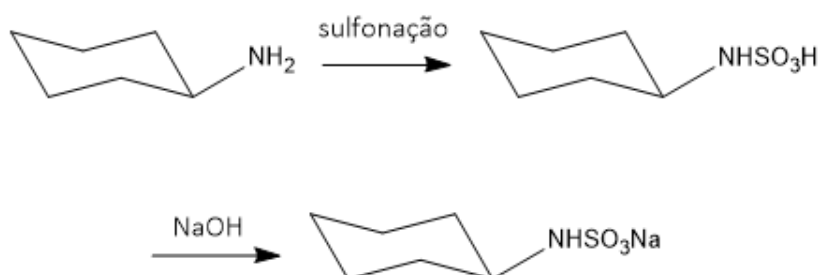


Figura 14. Síntese do ciclamato de sódio a partir da cicloexilamina.

4.4. Sacarina

A sacarina originalmente foi obtida por uma série de reações conhecidas como Método Remsen-Fahlberg (**Figura 15**), em homenagem aos seus descobridores. O método consiste na sulfonação do tolueno, seguida pela reação com amônia para a formação da *o*-metilbenzenosulfonamida. Em seguida, uma etapa de oxidação e posterior aquecimento promovem a formação da sacarina. Como agentes oxidantes podem ser utilizados, por exemplo, permanganato ou dicromato de potássio, ácido crômico, ar, oxigênio ou ainda uma oxidação eletroquímica. A principal desvantagem deste método é a obtenção da mistura dos isômeros *orto* e *para* como produtos da sulfonação.

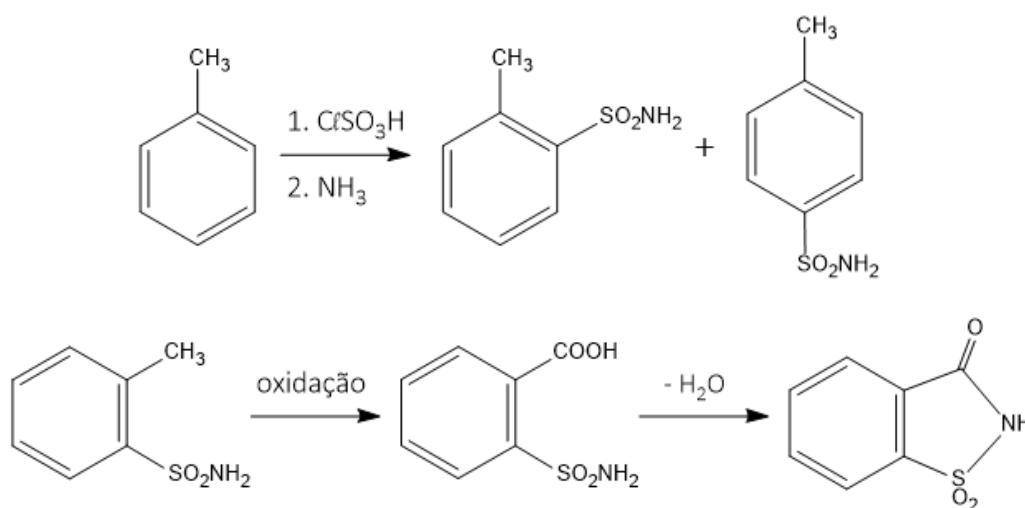


Figura 15. Síntese da sacarina a partir do tolueno.

No início da década de 1950 um novo da processo utilizado pela Maumee Chemical Company utilizava como material de partida o antranilato de metila, conhecido por seu uso como flavorizante de uva. Este processo resolvia o problema da geração do isômero *para* (indesejado), uma vez que a substância inicial já consistia no isômero *orto*. O processo Maumee (**Figura 16**) consiste basicamente nas etapas de formação de um sal de diazônio com nitrito em meio ácido, reação com cloro e dióxido de enxofre, e uma etapa de reação com amônia, promovendo a formação da sacarina na forma ácida como produto final (AGER *et al.*, 1998; MITCHELL, H., 2006; ROWE *et al.*, 2006).

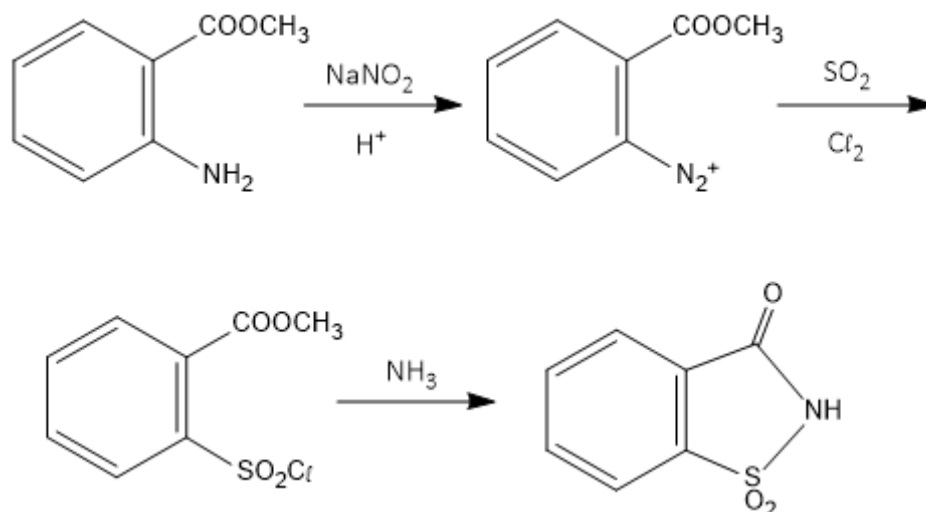


Figura 16. Síntese da sacarina a partir do antranilato de metila.

4.5. Stevia (glicosídeos de esteviol)

Os glicosídeos de esteviol são comumente obtidos de folhas secas da *S. rebaudiana*, nas quais estão presentes em concentrações de aproximadamente 10% (*m/m*). A purificação envolve etapas de extração aquosa, descoloração, remoção de impurezas, troca iônica e cristalização ou secagem por atomização (*spray-drying*). Dessa forma, obtém-se uma mistura dos glicosídeos, uma vez que os procedimentos aplicados não permitem selecionar isômeros específicos e isolá-los em sua forma pura. Entretanto, atualmente, já são possíveis algumas interconversões de um isômero em outro por meio de enzimas produzidas por engenharia genética. O avanço da tecnologia também já permite a obtenção de glicosídeos de esteviol idênticos aos extraídos da Stevia por meio de fermentação de milho, utilizando-se cepas de levedura geneticamente modificada (INTERNATIONAL STEVIA COUNCIL; MITCHELL, H., 2006). A Stevia apresenta alto potencial de *commodity* agrícola, uma vez que a quantidade de glicosídeos de esteviol presentes em suas folhas é consideravelmente expressiva. Ainda assim, a produção biotecnológica dos glicosídeos compreende uma alternativa para sua produção.

4.6. Sucralose

A sucralose é produzida a partir da substituição de três hidroxilas de uma molécula de sacarose por átomos de cloro, com a inversão de configuração R-S da hidroxila no carbono 4

do anel glicosídico (C-4). Seu processo de síntese (**Figura 17**) consiste basicamente nas etapas de proteção seletiva de alguns grupos hidroxila, seguida pela reação com cloreto de sulfurila para a substituição pelos átomos de cloro, posterior remoção dos grupos protetores e purificação da sucralose obtida.

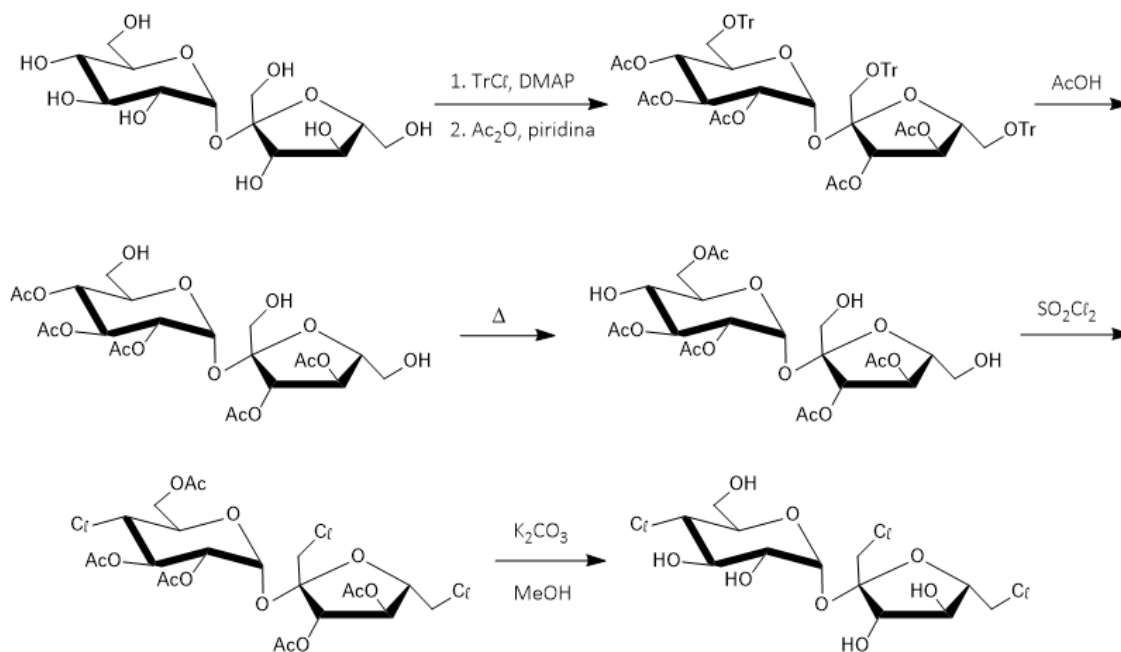


Figura 17. Síntese da sucralose a partir da sacarose.

A proteção das hidroxilas dos carbonos primários da sacarose é feita por meio da reação com cloreto de trifenilmetila (TrCl) e DMAP (4-dimetilaminopiridina) e a proteção das hidroxilas dos carbonos secundários da sacarose é feita por meio da reação de acetilação com anidrido acético ou cloreto de acetila. A adição de ácido acético restitui as hidroxilas dos carbonos primários e, em seguida, o produto obtido é aquecido em refluxo a 125°C em meio de 4-metilpentan-2-ona e ácido acético, o que promove um rearranjo do grupo acetil no carbono C-4 para o carbono primário e, por sua vez, a migração da hidroxila deste para o carbono 4. Esta etapa crucial garante que a molécula inicial de sacarose sofra substituição das hidroxilas por átomos de cloro nas posições específicas necessárias para a obtenção da sucralose ao final, além de manter a proteção das hidroxilas nas demais posições. Em seguida, a reação de substituição das hidroxilas é realizada com cloreto de sulfurila, fosgênio (COCl₂) ou cloreto de tionila (SOCl₂) em meio de óxido ou sulfeto de trifetilfosfina, com a inversão da configuração R-S do carbono C-4. A reação final de remoção dos grupos protetores por meio da adição de uma base e metanol ao meio tem como produto a sucralose, que sem

seguida é submetida às etapas de purificação e recristalização (AGER *et al.*, 1998; MITCHELL, H., 2006).

5. Poder de dulçor

A preferência pelo gosto doce é inata e universal entre os seres humanos. Alguns estudos revelam indícios de que a identificação de carboidratos por meio do paladar é uma característica evolutiva que permitiu o reconhecimento de fontes de açúcares disponíveis em vegetais, ou seja, a sensação agradável proveniente de gostos doces é sensorialmente e subconscientemente interpretada por seres humanos, dentre outras espécies, como sinal de que o alimento em questão pode ser fonte de energia. Além disso, o gosto doce costuma provocar sensações de felicidade e prazer, estando relacionado aos centros de recompensa no cérebro, enquanto outros sabores como, por exemplo, o gosto azedo e o amargo, costumam ser interpretados como um alerta para a possível presença de toxinas e outras substâncias que, muitas vezes, sinalizam que o alimento em questão não deve ser consumido (BEAUCHAMP, 2016; BERRIDGE *et al.*, 2008; SØRENSEN *et al.*, 2003).

Uma vez que os aditivos edulcorantes são muito mais potentes em termos de se conferir gosto doce quando comparados à sacarose ou outros açúcares naturalmente presentes nos alimentos, a utilização destes aditivos requer pequenas quantidades para se conseguir o efeito desejado em formulações. Normalmente a substituição do açúcar por edulcorantes esbarra também em limitações de performance de uma formulação. Isso se deve ao fato de que a sacarose é responsável por conferir aos alimentos, além do gosto doce, propriedades funcionais em termos de “*bulk*” (volume, em uma tradução livre), textura e conservação (em caldas e geléias, por exemplo, as altas concentrações de sacarose e/ou outros açúcares são responsáveis por diminuir a atividade de água e, desta forma, dificultar a proliferação de microrganismos), além de ser uma fonte energética (BRANEN *et al.*, 2002; ROWE *et al.*, 2006).

É importante ressaltar que a utilização de edulcorantes em alimentos pode gerar diferentes intensidades e perfis de sabor doce. Há diversos fatores envolvidos na escolha do adoçamento de um produto durante sua etapa de desenvolvimento e é necessário considerar, por exemplo, as condições de processamento durante o processo produtivo, estado físico, temperatura recomendada para o consumo, pH, textura, presença ou ausência de determinadas substâncias na matriz, etc. A doçura percebida também depende intrinsecamente do alimento

ou bebida em questão na qual um aditivo edulcorante é utilizado. Este parâmetro depende certamente da concentração, mas pode variar também, por exemplo, de acordo com o método sensorial utilizado durante o desenvolvimento de um produto (GWAK *et al.*, 2012; WIET *et al.*, 1992).

Os estudos de análise sensorial costumam envolver dois grandes grupos de métodos: os métodos discriminantes e os métodos descritivos. Os métodos discriminantes consistem basicamente na identificação de uma opção, dentre duas ou três, que apresente determinada propriedade de maneira mais evidente ou pronunciada, como, por exemplo, determinado gosto, sabor ou mesmo semelhança a uma referência. Os métodos descritivos, por sua vez, consistem na identificação, quantificação e descrição de determinado atributo sensorial em um produto e, portanto, costumam providenciar informações mais detalhadas acerca das amostras analisadas. Indivíduos que recebem treinamentos em métodos sensoriais descritivos são capazes de determinar a presença ou a intensidade de uma característica em particular, agindo de maneira análoga a um instrumento analítico (MURRAY *et al.*, 2001; PIGGOTT *et al.*, 1998).

O poder de dulçor dos aditivos edulcorantes é, na grande maioria das vezes, comparado frente à sacarose, utilizando-se equivalências em massa. Particularmente nos casos de comparação com os glicosídeos de esteviol, uma vez que se trata de substâncias extraídas de uma planta, o poder de dulçor pode variar de acordo com as condições de cultivo da safra. (BRANEN *et al.*, 2002)

Os procedimentos e as metodologias de comparação de dulçor comumente descritos na literatura utilizam soluções aquosas de diferentes concentrações de sacarose e soluções aquosas contendo os edulcorantes ou *blends* (misturas) nas concentrações equivalentes (GWAK *et al.*, 2012; SCHIFFMAN *et al.*, 2007; WIET *et al.*, 1992). A utilização de *blends* de edulcorantes costuma ser uma das formas de melhorar a qualidade do gosto doce de um produto nesse sentido, bem como a utilização de outros aditivos ou ingredientes (SCHIFFMAN *et al.*, 2007).

Muitos indivíduos identificam gostos específicos em alimentos e bebidas adoçados com edulcorantes, gostos estes que são atribuídos a esses aditivos. Dentre os termos e expressões utilizados para descrever tais gostos, podemos destacar: “*off-note*” ou “*off taste*”, para referir-se a determinado gosto que acompanhe o gosto doce; e “*aftertaste*”, para referir-se ao gosto que é sentido após a percepção do gosto inicial, por vezes chamado também de “*lingering*”, nos casos em que há um gosto residual deixado pelo edulcorante. Normalmente o

gosto amargo é relatado com frequência por pessoas ao consumirem produtos contendo edulcorantes (MITCHELL, H., 2006). Outro aspecto crucial que costuma diferenciar produtos adoçados com sacarose e produtos adoçados com edulcorantes é o perfil temporal de dulçor, ou seja, a percepção do gosto doce ao longo do tempo, durante o consumo de um alimento ou bebida, propriedade característica de cada substância adoçante (MITCHELL, H., 2006). O perfil temporal de dulçor da sacarose, de alguns edulcorantes e de um *blend* está exemplificado na **Figura 18**.

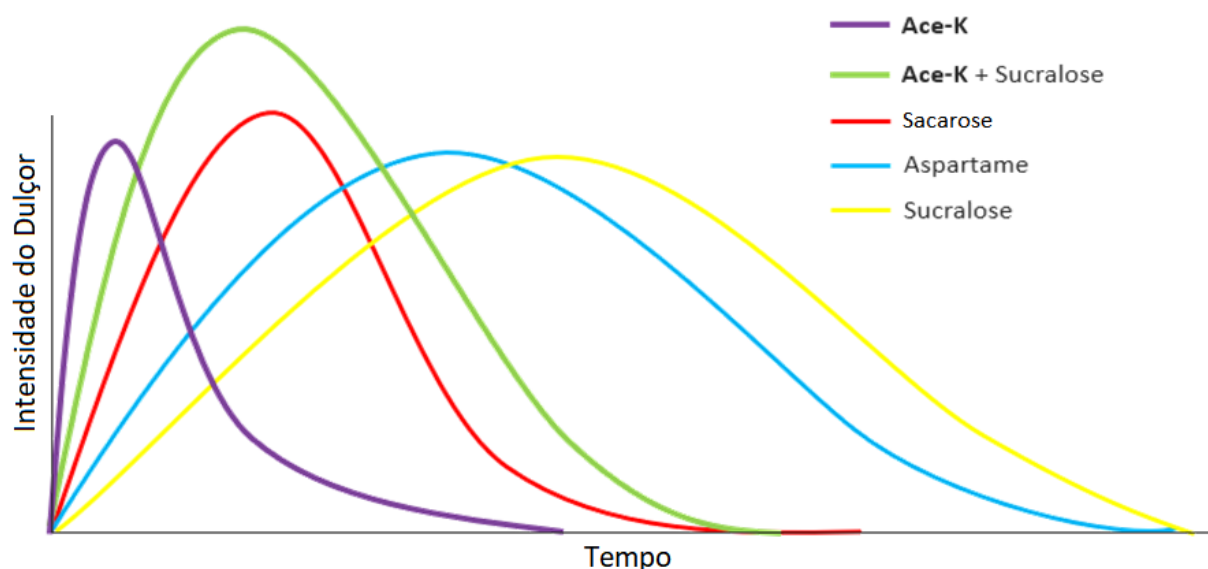


Figura 18. Perfil temporal de dulçor da sacarose em comparação com o acesulfame de potássio, o aspartame, a sucralose e um *blend* de acesulfame + sucralose.

O conceito de “sinergia” é muito utilizado para descrever um fato interessante e frequentemente percebido na utilização de *blends* de edulcorantes: a mistura de dois ou mais edulcorantes costuma resultar em uma intensidade de dulçor quantitativamente superior à esperada pela simples combinação de cada um. Além disso, costuma haver também uma melhoria qualitativa, justificada pela sobreposição do perfil temporal de dulçor de cada edulcorante. Este conceito está, portanto, associado à qualidade do adoçamento de um alimento ou bebida, pois devido aos efeitos de sinergia é possível se obter produtos que apresentem gosto doce mais próximo àquele proporcionado pela sacarose (MITCHELL, H., 2006; SCHIFFMAN *et al.*, 2007; SHANKAR *et al.*, 2013).

Dentre os *blends* de edulcorantes popularmente conhecidos por refletirem bem os efeitos de sinergia podemos citar a mistura de ciclamato e sacarina na proporção de 10:1

(BRANEN *et al.*, 2002; ROWE *et al.*, 2006). Entretanto, é importante destacar que nem sempre a utilização de *blends* representa necessariamente uma vantagem. Uma vez que produtos adoçados com glicosídeos de esteviol, por exemplo, costumam explorar alegações com apelo à naturalidade, são raros os casos em que esse edulcorante é utilizado em conjunto com outros edulcorantes classificados como artificiais (MITCHELL, H., 2006). O que pode acontecer, é o uso dos glicosídeos de esteviol em conjunto com a própria sacarose, dando origem a versões de produtos com menor valor calórico, como é o caso da Coca-Cola Life®, versão da Coca-Cola com valor calórico intermediário entre as versões comum (que contém somente sacarose) e zero/sem açúcar (que contém um *blend* de aspartame, acesulfame de potássio e ciclamato).

A **Tabela 1** apresenta as características associadas ao dulçor de cada aditivo edulcorante retratado neste trabalho de maneira compilada e a **Tabela 2** apresenta os *offnotes* mais comumente associados a cada edulcorante. A **Figura 19** foi construída com base na Tabela 1 e apresenta, de maneira gráfica, o poder de dulçor de cada edulcorante comparado à sacarose.

Tabela 1. Características associadas ao dulçor de cada aditivo edulcorante.

Edulcorante	Poder de dulçor comparado à sacarose		Descrição do dulçor
	ISA ¹	outras fontes ²	
Acesulfame de potássio	130-200	150-200	dulçor percebido rapidamente e sem <i>lingering</i> ; <i>after taste</i> ligeiramente amargo em alguns casos
Aspartame	200	180-200	dulçor bastante similar à sacarose, dulçor prolongado, <i>lingering</i>
Ciclamato	30-50	30-80	<i>after taste</i> gosto químico, amargo, salgado (ciclamato de sódio)
Sacarina	300-500	240-450	fraco a moderado <i>after taste</i> metálico, amargo
Stevia	200-300	50-450	<i>after taste</i> amargo
Sucralose	600	400-800	dulçor bastante similar à sacarose, dulçor prolongado, <i>lingering</i>

¹INTERNATIONAL SWEETENERS ASSOCIATION

²LIPINSKI, G-WvR., 1985; BRANEN *et al.*, 2002; MITCHELL, H., 2006; CAROCHO *et al.*, 2017

Tabela 2. Principais *offnotes* de cada edulcorante

<i>Offnote</i>	Ace-K	Aspartame	Ciclamato	Sacarina	Stevia	Sucralose
amargo	X		X	X	X	
gosto químico			X			
salgado			X			
metálico				X		
<i>lingering</i>		X				X

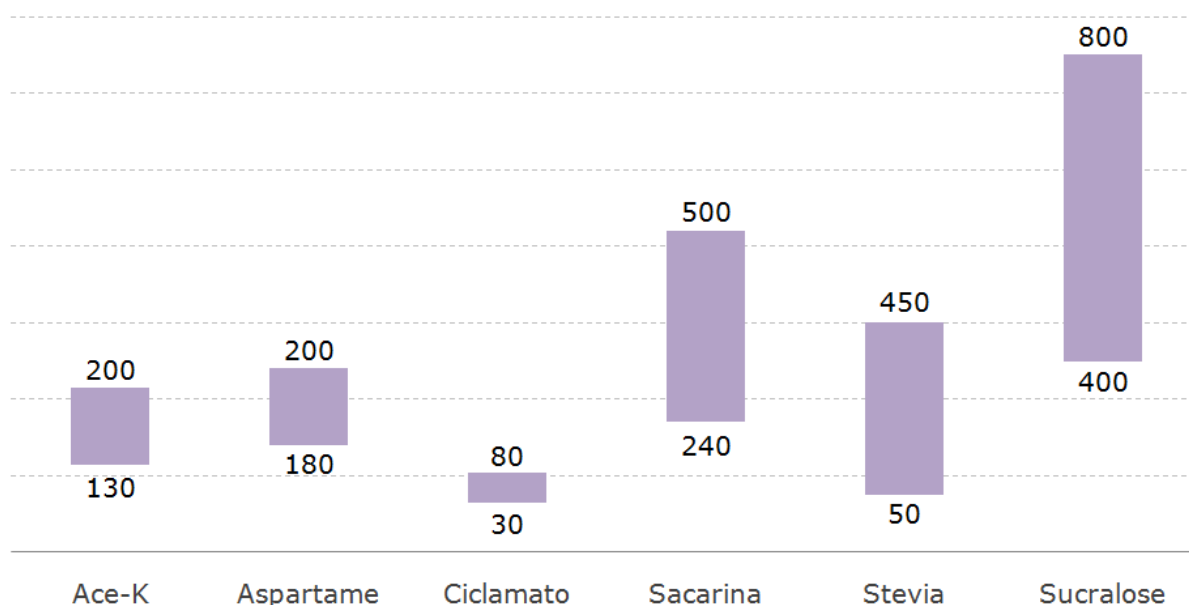


Figura 19. Gráfico comparativo do poder de dulçor de cada edulcorante comparado em massa à sacarose

6. Análise

Os aditivos edulcorantes apresentam, respectivamente, limites de concentração máxima permitida para uso em diferentes categorias de alimentos, os quais são estabelecidos com base nas quantidades consideradas seguras para consumo e nas regulamentações específicas de cada país. Desta forma, são necessários métodos analíticos capazes de determinar a quantidade de um aditivo edulcorante presente em diferentes categorias de

alimentos, a fim de se a garantir a segurança dos consumidores e o cumprimento da legislação.

Dentre os principais desafios que concernem à análise de edulcorantes em alimentos, podemos citar a complexidade e a variabilidade das matrizes alimentares e, por sua vez, a presença de diferentes interferentes que podem causar inúmeros problemas durante as análises, como, por exemplo, a ocorrência de turbidez, a formação de emulsões e, principalmente, o mascaramento do analito. Os alimentos líquidos e bebidas oferecem uma vantagem sobre alimentos sólidos, pois normalmente isso implica em uma menor necessidade de pré-tratamento das amostras. Geralmente as etapas de preparo correspondem à homogeneização, extração, limpeza e concentração. A escolha adequada e a otimização de cada uma dessas etapas têm como objetivo maximizar a recuperação dos analitos e minimizar a quantidade de compostos interferentes, o que promove assim uma redução no tempo de análise, elimina fontes de erro, melhora a sensibilidade aparente de um método e permite identificação e quantificação mais acuradas dos analitos (ZYGLER *et al.*, 2009).

Devido ao fato de os aditivos edulcorantes possuírem um poder de dulçor muito superior à sacarose, eles são capazes de conferir gosto doce mesmo em pequenas quantidades, o que significa que os métodos analíticos a serem utilizados devem ser capazes de identificar e quantificar estes analitos em baixas concentrações. Uma vez que a utilização de *blends* de edulcorantes em alimentos é mais comum do que o uso de apenas um edulcorante sozinho, um critério desejável é o de que os métodos de análise sejam capazes de determinar os analitos individualmente e simultaneamente. (YANG *et al.*, 2009; ZYGLER *et al.*, 2009).

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC, do inglês *high performance liquid chromatography*) acoplada com diferentes detectores é o método mais utilizado devido a sua capacidade multianalítica, compatibilidade com as propriedades físico-químicas dos edulcorantes, alta sensibilidade e robustez. De fato, o primeiro método descrito na literatura capaz de separar e analisar satisfatoriamente misturas de edulcorantes utilizava HPLC com detecção por espectrometria de massas (EM ou MS, do inglês *mass spectrometry*). Atualmente também existem métodos de análise com HPLC acoplado a detectores de espectrofotometria na região do ultravioleta (UV), arranjo de diodos (DAD), detector evaporativo com espalhamento de luz (ELSD, do inglês *evaporative light scattering detector*), amperometria, coulometria, condutometria e fluorometria, mas é importante destacar que nem todos são aplicáveis para multianálises simultâneas de edulcorantes (KOYAMA *et al.*, 2005; WASIK *et al.*, 2007; ZYGLER *et al.*, 2009).

Também são relatados outros métodos para determinações simultâneas de edulcorantes, como, por exemplo, a cromatografia de troca iônica, a cromatografia gasosa (após reações de derivatização) e a eletroforese capilar. Análises envolvendo cromatografia em camada fina, titulação potenciométrica e outros métodos eletroquímicos também são descritos na literatura, porém se restringem a menos aditivos edulcorantes, apesar de alguns destes métodos apresentarem melhor sensibilidade e seletividade. Alguns métodos eletroquímicos e espectroscópicos, por exemplo, são considerados mais rápidos, mais baratos e requerem preparação mais simples das amostras. O poder de resolução dos métodos de eletroforese capilar e de cromatografia de troca iônica, por exemplo, faz com que ambos sejam boas alternativas ao HPLC. Entretanto, comparativamente, a eletroforese capilar é menos robusta e a cromatografia de troca iônica apresenta maiores limitações nos mecanismos de separação. Cabe destacar que muitos destes métodos utilizados também permitem a determinação de aditivos alimentares de outras classes, inclusive simultaneamente à determinação de alguns edulcorantes (MITCHELL, H., 2006; ZYGLER *et al.*, 2009).

Um estudo publicado em 2013, por exemplo, apresentou excelentes resultados de sensibilidade na detecção e determinação simultânea de 9 aditivos edulcorantes (acesulfame de potássio, ciclamato, sacarina de sódio, aspartame, alitame, neotame, sucralose, dulcina e neohesperidina dihidrocalcona). Após extração com uma solução tampão de pH 4,5, as amostras eram analisadas via HPLC-MS/MS. O estudo relata que 101 amostras de diferentes lanches (*snacks*), bebidas, café, doces, biscoitos (*cookies*), chicletes, dentre outros puderam ser satisfatoriamente analisadas aplicando-se a metodologia desenvolvida (LIM *et al.*, 2013).

Atualmente a análise simultânea de edulcorantes de maneira robusta e confiável já é possível. Um dos desafios existentes, portanto, é a corrente busca por análises mais baratas, mais rápidas, que demandem menos preparo das amostras e sejam aplicáveis em matrizes cada vez mais complexas.

7. Regulatório

A legislação brasileira referente aos aditivos edulcorantes, assim como a outras classes de aditivos alimentares, é composta por uma série de documentos e regida principalmente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde o ano de sua criação, em 1999, mas com informações relevantes dispostas leis e decretos emitidos pelo governo federal (e pelo Ministério da Saúde e a Secretaria de Vigilância Sanitária em anos anteriores à criação

da ANVISA). As alterações realizadas nas legislações vigentes, bem como a necessidade da publicação de mais legislações, advêm de diversos fatores, dentre eles a descoberta e/ou desenvolvimento de novas substâncias (novos aditivos), a evolução dos estudos comprobatórios do uso seguro para algumas substâncias como aditivos alimentares, etc.

A [Portaria nº 540, de 27 de outubro de 1997](#), emitida pela ANVISA / Ministério da Saúde e publicada no D.O.U. de 28 de outubro de 1997, dispõe sobre o “Regulamento Técnico sobre Aditivos Alimentares - definições, classificação e emprego”. Nesta legislação, harmonizada com outros instrumentos do MERCOSUL referentes a aditivos alimentares, constam importantes informações sobre aditivos alimentares, dentre eles os edulcorantes.

De acordo com as definições relevantes para este estudo apresentadas na Portaria nº 540/97, podemos citar a definição de “aditivo alimentar”, que *“é qualquer ingrediente adicionado intencionalmente aos alimentos, sem propósito de nutrir, com o objetivo de modificar as características físicas, químicas, biológicas ou sensoriais, durante a fabricação, processamento, preparação, tratamento, embalagem, acondicionamento, armazenagem, transporte ou manipulação de um alimento. Ao agregar-se poderá resultar em que o próprio aditivo ou seus derivados se convertam em um componente de tal alimento. Esta definição não inclui os contaminantes ou substâncias nutritivas que sejam incorporadas ao alimento para manter ou melhorar suas propriedades nutricionais.”*

A Portaria nº 540/97 também estabelece “Princípios Fundamentais Referentes ao Emprego de Aditivos Alimentares”, os quais compreendem questões de boas práticas, segurança, qualidade, restrições, recomendações, dentre outras, e define a função de um aditivo edulcorante, descrita como *“substância diferente dos açúcares que confere sabor doce ao alimento”*.

São apresentados também na Portaria nº 540/97 os “critérios de inclusão e exclusão de aditivos” de acordo com o disposto:

- 5.1. *A lista de aditivos alimentares constante da legislação vigente está sujeito à atualização de acordo com o avanço dos conhecimentos técnicos e científicos.*
- 5.2. *Para fundamentação dos pedidos de inclusão e exclusão de aditivos ou de extensão de seu uso, são aceitas as referências do Codex Alimentarius e da União Européia. Podem também ser consideradas, como complementares, o estabelecido pelo Food and Drug Administration (FDA - EUA).*

Por fim, o item 5.3 da Portaria nº 540/97 apresenta a seguinte lista de quatro outros órgãos reconhecidos internacionalmente que podem servir de referência:

1. *IARC: International Agency for Research on Cancer*
2. *JECFA: Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives / World Health Organization*
3. *National Institute of Public Health and Environmental Protection - RIVM - Research for Man and the Environment*
4. *ITIC: International Toxicology Information Centre*

Cabe ressaltar que o JECFA é o órgão internacional de maior relevância, influenciando consideravelmente praticamente todos os órgãos regulamentadores no mundo, bem como as legislações de muitos países. Existe, contudo, uma falta da percepção da importância e, por sua vez, de credibilidade destes órgãos regulamentadores por parte da população decorrente do compartilhamento de informações falsas (*fake news*) de maneira inconsequente. Apesar disto, as avaliações feitas pelo JECFA a respeito de cada aditivo alimentar são as mais completas em termos de quantidade de estudos abarcados, podendo ser, portanto, consideradas as mais confiáveis.

Além do JECFA, a FDA também é um dos órgãos regulamentadores de grande relevância. Ela estabelece, por exemplo, a sigla GRAS (do inglês *Generally Recognized As Safe*) para se referir às substâncias reconhecidas por especialistas como seguras para o consumo humano desde que utilizadas nas condições estabelecidas para uso (FDA).

Uma vez definido, do ponto de vista regulatório, o que são aditivo alimentar e aditivo edulcorante, foram reunidas a seguir neste trabalho outras principais legislações brasileiras em vigor a respeito de aditivos alimentares edulcorantes, de acordo com sua ordem cronológica de publicação.

A [Portaria nº 28, de 13 de janeiro de 1998](#), emitida pela ANVISA e publicada no D.O.U. de 15 de janeiro de 1998, “Aprova o uso de aditivos para alimentos com Informação Nutricional Complementar e Alimentos para Fins Especiais”. Esta legislação estabelece que para os alimentos com teor reduzido de açúcares, os limites máximos não devem ser superiores a 75% dos limites máximos previstos para os alimentos e bebidas dietéticos. Este critério é interessante porque introduz uma diferenciação entre a quantidade de edulcorantes

permitida em alimentos dietéticos e alimentos que não são dietéticos, mas ainda assim possuem edulcorantes e exploram, em sua rotulagem, alegações como, por exemplo, “reduzido em açúcares”.

A [Resolução RDC nº 271, de 22 de setembro de 2005](#), emitida pela ANVISA e publicada no D.O.U. de 23 de setembro de 2005, dispõe sobre o “Regulamento Técnico para Açúcares e Produtos para Adoçar”. Esta legislação engloba, portanto, os adoçantes de mesa, pois seu alcance, segundo o item 1, fixa “a identidade e as características mínimas de qualidade a que devem obedecer os Açúcares e Produtos para Adoçar”, com exceção, segundo o mesmo item, de adoçantes dietéticos formulados para dietas com restrição de sacarose, frutose e ou glicose.

A [RDC nº 18, de 24 de março de 2008](#), emitida pela ANVISA e publicada no D.O.U. de 25 de março de 2008, dispõe sobre o "Regulamento Técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos". Nesta legislação, além do anexo em forma de tabela (**Tabela 3**) onde consta cada aditivo edulcorante, bem como seu número INS e seus respectivos limites máximos para uso em cada classificação alimentar, também são enunciadas algumas restrições relativas ao uso de edulcorantes. A **Figura 20** foi construída com base na Tabela 3 e apresenta, de maneira gráfica, um comparativo entre os diferentes limites das quantidades de cada edulcorante permitida para uso como aditivo alimentar em diferentes classificações alimentares.

Tabela 3. Atribuição de Aditivos Edulcorantes para Alimentos e seus Respectivos Limites Máximos de Uso (adaptado do Anexo da RDC nº 18/08, incluindo somente os exemplos de edulcorantes escolhidos para este estudo).

Edulcorante	INS	Alimento	Limite máximo (g / 100 g ou g / 100 ml)
Acesulfame de potássio (Ace-K)	950	Alimentos e bebidas para controle de peso	0,035
		Alimentos e bebidas para dietas com ingestão controlada de açúcares	0,035
		Alimentos e bebidas para dietas com restrição de açúcares	0,035
		Alimentos e bebidas com informação nutricional complementar	
		Com substituição total de açúcares	0,035 (1)
		Com substituição parcial de açúcares	0,026
Aspartame	951	Alimentos e bebidas para controle de peso	0,075

		Alimentos e bebidas para dietas com ingestão controlada de açúcares	0,075
		Alimentos e bebidas para dietas com restrição de açúcares	0,075
		Alimentos e bebidas com informação nutricional complementar	
		Com substituição total de açúcares	0,075 (2)
		Com substituição parcial de açúcares	0,056
Ácido ciclâmico e seus sais de cálcio, potássio e sódio	952	Alimentos e bebidas para controle de peso	0,04
		Alimentos e bebidas para dietas com ingestão controlada de açúcares	0,04
		Alimentos e bebidas para dietas com restrição de açúcares	0,04 (3)
		Alimentos e bebidas com informação nutricional complementar	
		Com substituição total de açúcares	0,04 (3)
		Com substituição parcial de açúcares	0,03 (4)
Sacarina e seus sais de cálcio, potássio e sódio	954	Alimentos e bebidas para controle de peso	0,015
		Alimentos e bebidas para dietas com ingestão controlada de açúcares	0,015
		Alimentos e bebidas para dietas com restrição de açúcares	0,015
		Alimentos e bebidas com informação nutricional complementar	
		Com substituição total de açúcares	0,015 (5)
		Com substituição parcial de açúcares	0,01
Sucralose	955	Alimentos para controle de peso	0,04
		Bebidas não alcoólicas gaseificadas e não gaseificadas para controle de peso	0,025
		Alimentos para dietas com ingestão controlada de açúcares	0,04
		Bebidas não alcoólicas gaseificadas e não gaseificadas para dietas com ingestão controlada de açúcares	0,025
		Alimentos para dietas com restrição de açúcares	0,04
		Bebidas não alcoólicas gaseificadas e não gaseificadas para dietas com restrição de açúcares	0,025
		Alimentos com informação nutricional complementar	
		Com substituição total de açúcares	0,04 (6)
		Com substituição parcial de açúcares	0,03
		Bebidas não alcoólicas gaseificadas e não gaseificadas com informação nutricional complementar	
		Com substituição total de açúcares	0,025
		Com substituição parcial de açúcares	0,02
Glicosídeos de esteviol (Stevia)	960	Alimentos e bebidas para controle de peso	0,06
		Alimentos e bebidas para dietas com	0,06

		ingestão controlada de açúcares	
		Alimentos e bebidas para dietas com restrição de açúcares	0,06
		Alimentos e bebidas com informação nutricional complementar	
		Com substituição total de açúcares	0,06 (7)
		Com substituição parcial de açúcares	0,045

(1) Exceto para gomas de mascar e micro pastilhas de sabor intenso, com limites máximos de 0,5 g / 100 g e de 0,25 g / 100 g, respectivamente. (2) Exceto para gomas de mascar e micro pastilhas de sabor intenso, com limites máximos de 1,0 g / 100 g e de 0,6 g / 100 g, respectivamente. (3) Exceto para bebidas não alcoólicas gaseificadas e não gaseificadas, com limite máximo de 0,075 g / 100 mL. (4) Exceto para bebidas não alcoólicas gaseificadas e não gaseificadas, com limite máximo de 0,056 g / 100 mL. (5) Exceto para gomas de mascar com limite máximo de 0,12 g / 100 g. (6) Exceto para gomas de mascar e micro pastilhas de sabor intenso, com limites máximos de 0,3 g / 100 g e de 0,24 g / 100 g, respectivamente. (7) Exceto para gomas de mascar, com limite máximo de 0,24 g / 100 g.

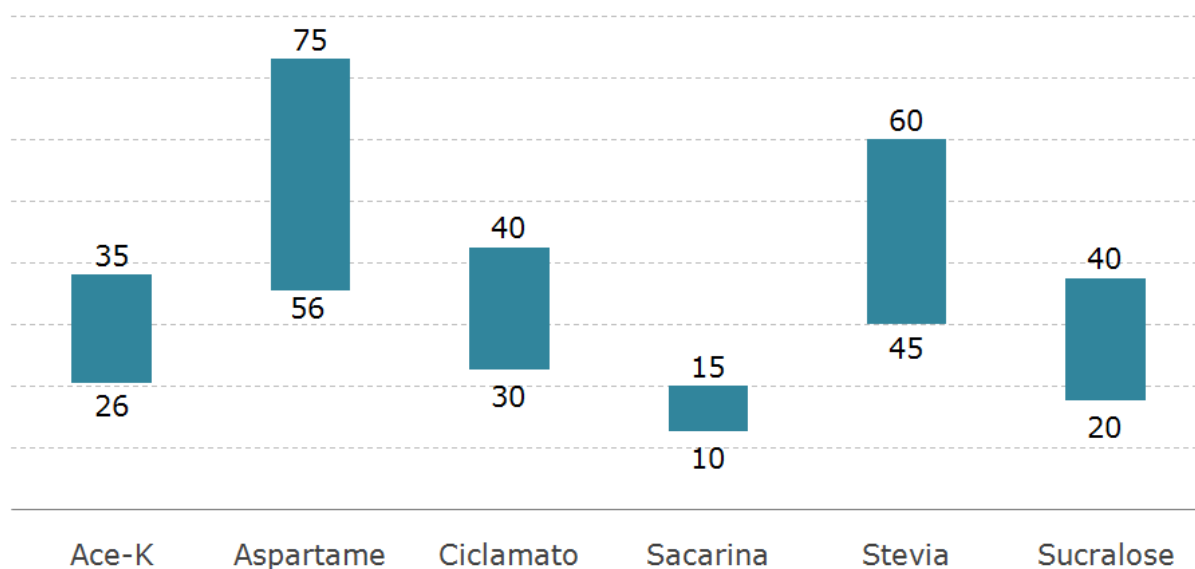


Figura 20. Gráfico comparativo dos diferentes limites das quantidades, em mg, de cada aditivo edulcorante de acordo com a RDC 18/2008.

Existem particularidades sobre os edulcorantes aspartame e ciclamato que, ao longo dos anos, foram abordadas por diferentes legislações no intuito de proteger consumidores portadores de fenilcetonúria e elucidar informações potencialmente sensacionalistas. A seleção a seguir neste trabalho trata exclusivamente de legislações específicas a respeito disto e sobre estes dois edulcorantes.

A RDC nº 271/05 e a RDC nº 18/08 estabelecem que a presença de aspartame adicionado em um alimento implica na necessidade de sinalizar claramente no rótulo que o alimento em questão contém fenilalanina. A importância do destaque à presença de fenilalanina em alimentos adicionados de aspartame também consta no [Informe Técnico nº](#)

[17, de 19 de janeiro de 2006](#) (e atualizado em 19 de janeiro de 2012), publicado pela GGALI⁵/ANVISA que dispõe sobre “Considerações sobre o Uso do Edulcorante Aspartame em Alimentos”. A presença desta informação na rotulagem de alimentos é importante para portadores de fenilcetonúria, pois estes indivíduos precisam limitar a quantidade de fenilalanina consumida.

A segurança do edulcorante ciclamato, bem como a descrição de outras questões referentes a este aditivo, é afirmada pelo [Informe Técnico nº 40, de 2 de junho de 2009](#) (atualizada em 16 de janeiro de 2012), publicada pela GGALI/ANVISA sob o título de “Esclarecimentos sobre o uso do edulcorante ciclamato em alimentos”. Apesar de proibido em alguns países, como, por exemplo, nos Estados Unidos, o ciclamato é permitido em mais de 50 países, incluindo o Reino Unido e a Europa, como destaca a própria IN nº 40/09. Este informe técnico, portanto, existe para minimizar informações com o objetivo de difamar empresas que produzem alimentos contendo ciclamato e atestar para os consumidores sua segurança.

Há outras legislações brasileiras interessantes em vigor a respeito de aditivos edulcorantes e de categorias de alimentos específicas. A [Lei nº 8.918, de 14 de julho de 1994](#), e o [Decreto nº 6.871, de 4 de junho de 2009](#), por exemplo, regulamentam as categorias de bebidas. Nestas legislações, complementares entre si, estão presentes as definições de bebida dietética e de bebida de baixa caloria, bem como a autorização explícita do uso de aditivos edulcorantes, de maneira singular ou associada em uma mesma bebida. Estas duas legislações também estabelecem, no que diz respeito à rotulagem de bebidas dietéticas e de baixa caloria, a obrigatoriedade da declaração do(s) nome(s) do(s) aditivo(s) edulcorante(s) utilizado(s) e sua quantidade em peso por unidade ou miligramas por cem mililitros. O Decreto nº 6.871/09 estabelece também que a rotulagem de bebidas dietéticas e de baixa caloria deve ser diferenciada daquela utilizada nas bebidas convencionais. Esta diferenciação é importante para que o consumidor seja capaz de distinguir, por meio da rotulagem, por exemplo, refrigerantes ou outras bebidas de uma mesma marca que sejam oferecidas tanto na versão convencional, adoçada com açúcar, quanto nas versões dietéticas ou de baixa caloria, adoçadas com edulcorante(s).

O [Decreto nº 8.592, de 16 de dezembro de 2015](#), emitido pela Presidência da República e publicado no D.O.U. de 17 de dezembro de 2015, altera parte da redação do Decreto nº 6.871, permitindo, a partir de sua publicação, a fabricação de bebidas não-

⁵ Gerência Geral de Alimentos

alcoólicas, hipocalóricas, que tenham o conteúdo de açúcares, adicionado normalmente na bebida convencional, parcialmente substituído por edulcorante hipocalórico ou não-calórico, natural ou artificial, em conjunto ou separadamente, desde que esta alteração seja feita de maneira a atender as condições necessárias para os atributos de "baixo em açúcares" ou "reduzido em açúcares". Tais atributos são regulamentados pela [RDC nº 54, de 12 de novembro de 2012](#), emitida pela ANVISA e publicada no D.O.U. de 13 de novembro de 2012, que dispõe sobre o “Regulamento Técnico sobre Informação Nutricional Complementar (INC)”. O Decreto nº 8.592/15 é interessante, portanto, porque ele autoriza no Brasil a produção e comercialização de bebidas adoçadas com a mistura de açúcar(es) e edulcorantes, até então proibidas. Esta alteração está de acordo com uma política que visa reduzir o consumo de açúcar(es) pela população.

A declaração das quantidades de edulcorantes é obrigatória em refrigerantes e preparados sólidos para refresco, mas pode ser também opcionalmente declarada para outras categorias, apesar da não obrigatoriedade. De fato, a [RDC nº 727, de 1º de julho de 2022](#), emitida pela ANVISA e publicada no D.O.U. de 6 de julho de 2022 “Dispõe sobre a rotulagem dos alimentos embalados” e permite que outras informações não previstas nos regulamentos técnicos sejam veiculadas, desde que não contrariem os requisitos obrigatórios e os princípios gerais de rotulagem. Contudo, deve ser observado o disposto no [Informe Técnico nº 70, de 19 de janeiro de 2016](#), emitido pela ANVISA, sobre “Esclarecimentos Sobre a Declaração de Alegações de Conteúdo para Aditivos Alimentares na Rotulagem de Alimentos e Bebidas”. De acordo com esta legislação, a informação deve estar disposta de maneira clara e precisa ao consumidor, mas sem que este seja induzido ao erro por interpretação errônea da qualidade dos produtos baseada em suas composições (exaltação da presença ou ausência de determinados aditivos), buscando-se assim evitar enganos e situações que coloquem em risco a saúde dos consumidores.

O [Projeto de Lei nº 460](#), criado em 2006, propunha a obrigatoriedade de declaração de quantidades de edulcorantes usados na formulação de todos os alimentos, justificada pela preocupação com o possível consumo destas substâncias acima da IDA em decorrência do consumo exagerado de produtos que as contenham. Apesar de relativamente interessante, a proposta até hoje não deu origem a uma legislação oficial em vigor.

Em junho de 2021 foi divulgado pelo Ministério da Saúde o [Plano de Redução de Açúcar em alimentos industrializados](#), cujo objetivo é orientar a construção e acompanhamento dos acordos voluntários com a indústria para redução do teor de açúcares

em categorias e subcategorias de alimentos industrializados que contribuem para o consumo excessivo de açúcar pela população brasileira. O documento é interessante por se tratar de uma iniciativa para tentar reduzir o consumo de açúcar pela população brasileira e, assim, diminuir a incidência de doenças e demais problemas de saúde causados por este consumo excessivo.

8. Edulcorantes e a dieta

É de conhecimento, e praticamente de senso comum, que alimentos doces geralmente contêm açúcares e outros carboidratos calóricos, os quais contribuem para o ganho de peso em indivíduos que os consomem em excesso. A busca pelo equilíbrio, de maneira saudável, no consumo de alimentos contendo açúcares não é algo trivial. De fato, parte significativa da população mundial se preocupa em manter ou reduzir pesos e medidas, seja por meio da prática de atividades físicas ou por meio de modificações na dieta (SERDULA *et al.*, 1999; IPSOS - ACTIONS & INTERVENTIONS FOR WEIGHT LOSS, 2021).

Uma prática muito comum ao se modificar a dieta é a substituição de alimentos que contêm açúcar(es) adicionado(s) por versões contendo outros adoçantes como, por exemplo, aditivos edulcorantes – substâncias que mimetizam o gosto doce, mas em sua maioria não conferem calorias porque são metabolizadas de maneira diferente dos açúcares e demais carboidratos. Muitos consumidores, portanto, optam por alimentos que contenham edulcorantes na busca pelo gosto doce, mas sem as calorias provenientes da adição desses nutrientes (CHATTOPADHYAY *et al.*, 2014; MITCHELL *et al.*, 2006).

O consumo de alimentos contendo aditivos edulcorantes se popularizou e as alternativas que tais alimentos oferecem aos consumidores são especialmente úteis não apenas no desafio pela manutenção ou redução de peso, mas também no controle de doenças como a obesidade e a diabetes *mellitus* tipo 2 (CHATTOPADHYAY *et al.*, 2014; KROGER *et al.*, 2006).

A substituição de açúcar(es) é, portanto, mais do que apenas um incentivo econômico, tendose tornado também uma questão de melhoria do valor nutricional de alimentos, sendo um tópico considerado imprescindível, por exemplo, ao se pensar no desenvolvimento de novos produtos. Dessa forma, estudos sobre os edulcorantes são necessários para que sejam elaboradas propostas de alimentos processados que transcendam a substituição, oferecendo também redução do valor energético, benefícios à saúde bucal, benefícios na saúde do trato digestivo e melhoria do cenário das doenças não-transmissíveis (NCDs, do inglês *non-*

communicable diseases) relacionadas ao controle glicêmico, como a diabetes e a obesidade (CHATTOPADHYAY *et al.*, 2014; KROGER *et al.*, 2006; MITCHELL *et al.*, 2006).

8.1. O consumo de edulcorantes e a perda de peso

A relação entre o consumo de calorias e o gasto energético de um indivíduo compõe um balanço que de maneira geral é facilmente compreendido por todos: gastar mais calorias do que se consome resulta em uma redução de peso; consumir mais calorias do que o gasto energético resulta em ganho de peso. Uma vez que muitos dos aditivos edulcorantes utilizados em alimentos e bebidas apresentam nenhuma ou pouquíssimas calorias, a substituição de açúcares por edulcorantes corresponde a uma estratégia frequentemente adotada por indivíduos que desejam perder peso.

As preocupações com o excesso de peso de uma pessoa podem estar relacionadas a fatores estéticos, mas, de maneira geral, considera-se o sobrepeso e, principalmente, a obesidade como problemas em termos de saúde. O Índice de Massa Corporal (IMC) compreende a razão entre o peso de um indivíduo dividido e o quadrado de sua altura e indica se este possui um peso considerado adequado para a sua altura. A OMS (Organização Mundial da Saúde, agência da ONU especializada em saúde) define como sobrepeso e obesidade o acúmulo anormal de gordura que possa causar impactos negativos na saúde, de maneira que uma pessoa de 20 anos ou mais com IMC superior a 25 é considerada com sobrepeso e, caso seu IMC seja igual ou superior a 30, esta já é considerada obesa. A **Tabela 4** dispõe as classificações de status nutricional de acordo com o IMC. A obesidade está relacionada a uma maior incidência de casos de doenças cardiovasculares, diabetes e até mesmo alguns tipos de câncer, o que justifica a importância de se buscar manter a eutrofia (WORLD HEALTH ORGANIZATION).

Tabela 4. Classificação de acordo com o IMC

IMC	Classificação
Abaixo de 18,5	Abaixo do peso
18,5 – 24,9	Peso normal (eutrofia)
25,0 – 29,9	Sobrepeso / Pré-obesidade
30,0 – 34,9	Obesidade Classe I
35,0 – 39,9	Obesidade Classe II
Acima de 40	Obesidade Classe III

Apesar de haver algumas hipóteses e estudos para investigar se o consumo de edulcorantes está relacionado ao ganho de peso e/ou ao desenvolvimento de casos de obesidade, é plausível que o oposto também seja considerado, isto é, indivíduos em situação de sobrepeso ou de obesidade consomem mais alimentos e bebidas contendo edulcorantes devido a sua condição. Muitos estudos são voltados principalmente ao consumo de bebidas e há – nestes e em outros mais abrangentes – resultados que evidenciam a substituição de açúcares por edulcorantes como um dos fatores atrelados tanto à perda de peso quanto ao ganho, sendo que este último pode parecer inicialmente contraditório, sugerindo que uma parte da população adota esta estratégia de substituição de maneira mal sucedida (GARDNER *et al.* 2012).

O consumo de bebidas e alimentos contendo edulcorantes em substituição aos que contêm açúcar(es) constitui uma alternativa relativamente simples no que diz respeito a mudanças na dieta para auxiliar no controle ou perda de peso e acredita-se que tal alternativa possa inclusive reverter as tendências da epidemia de obesidade atualmente existente. Há, contudo, estudos em modelos animais que sugerem que o consumo de edulcorantes possa na verdade favorecer o ganho de peso e dessa forma contribuir para o aumento nos números de casos de obesidade. Uma das hipóteses defendidas por estes estudos sugere que o consumo de edulcorantes promove o aumento do apetite e, conseqüentemente, uma necessidade de compensar as calorias não adquiridas ao se consumir um alimento cujo adoçamento se dá por meio de edulcorantes ao invés de açúcar(es). Ainda assim, com base em estudos clínicos em seres humanos, não há evidências que suportem esta hipótese. Na verdade, a maioria dos estudos clínicos indicam que a utilização de edulcorantes aumenta a aderência às dietas menos calóricas, o que promove uma melhoria no controle e na perda de peso ao longo do tempo (JOHNSTON *et al.*, 2013).

Um estudo baseado no *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS), de 1996, um questionário do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, Centros de Controle e Prevenção de Doenças) aplicado via telefone nos Estados Unidos e que coleta informações sobre saúde, hábitos da população e afins buscou examinar a prevalência de indivíduos tentando manter ou perder peso e quais fatores estavam associados a essas tentativas – mudanças na dieta e prática de atividades físicas dentre as estratégias relatadas. Evidenciou-se, por meio deste estudo, que 44% das mulheres e 29% dos homens estavam tentando perder peso e a maior prevalência feminina se deu em todos os recortes de categorias

de peso e sociodemográficas. Dentre os indivíduos que relataram estar tentando perder peso, 90% afirmaram ter feito modificações na dieta – estratégia observada em todos os subgrupos examinados –, havendo dentre ambos os sexos aqueles que relataram ter reduzido seu consumo calórico total e aqueles que reportaram ter reduzido apenas seu consumo de gorduras. O estudo concluiu que, apesar de mais de dois terços dos adultos estadunidenses estarem tentando manter ou perder peso adotando estratégias de modificações na dieta e prática de exercícios físicos, somente um quinto destes reportou usar as duas estratégias de maneira combinada, e apenas uma minoria utilizava esta combinação de acordo com as recomendações existentes para a época. As conclusões sugerem possivelmente uma falta de conhecimento acerca dos métodos de controle e redução de peso e/ou uma inabilidade em implementar tais métodos de maneira eficiente e alertam para o aumento do número de casos de obesidade nos Estados Unidos. Os possíveis motivos para isso são o aumento do consumo energético combinado à diminuição das atividades físicas consequentes de mudanças no ambiente e na sociedade, como, por exemplo, o uso de automóveis e de utensílios que poupam o trabalho braçal e formas de entretenimento como a televisão e o cinema, além da ampla oferta de *fast foods*. O estudo sugere, portanto, que para reverter este cenário são necessárias mudanças a nível de sociedade e a nível de cada indivíduo, ressaltando nesta última a importância dos profissionais da saúde (SERDULA *et al.*, 1999).

Apesar do estudo anteriormente mencionado ser relativamente antigo, dados de 2020, reunidos em 30 países – Brasil inclusive – por um instituto de pesquisa, demonstraram que 45% da população está atualmente tentando perder peso. Deste percentual, 52% relatou adotar como estratégias se exercitar mais e comer mais saudável, mas sem fazer dieta. Dentre as outras estratégias mencionadas pelos participantes que afirmaram estar tentando perder peso, 44% relataram fazer dieta ou reduzir seu consumo de alimentos, 38% relataram beber menos bebidas açucaradas e 15% relataram consumir menos bebidas alcoólicas. Neste mesmo estudo, a diminuição e/ou eliminação do consumo de açúcar foi relatada por 62% dos participantes que disseram estar tentando perder peso e por 47% dos participantes que disseram que não estavam tentando perder peso. Este último dado chama a atenção para o fato de que o consumo de açúcar(es) pode ser considerado uma preocupação geral da população, e não apenas de indivíduos tentando perder peso. Um dado interessante levantado por este estudo foi a opinião destes indivíduos a respeito do que o governo e as empresas podem fazer para auxiliar a perda de peso: o oferecimento de comidas saudáveis mais baratas foi a resposta fornecida por 42% dos indivíduos que relataram estar tentando perder peso e 32% dos

indivíduos que relataram não estar tentando perder peso. Dentre outras respostas mais frequentemente fornecidas pelos participantes estão também o oferecimento de mais áreas verdes públicas para se exercitar, mais opções públicas de exercícios físicos, a facilitação do acesso aos alimentos saudáveis e uma rotulagem nutricional mais clara. Outro dado interessante relatado neste estudo foi o de que 31% dos participantes relataram ter ganhado, em média, 6,1 kg durante a pandemia da COVID-19 (IPSOS - ACTIONS & INTERVENTIONS FOR WEIGHT LOSS, 2021).

Existem muitas limitações envolvidas na elaboração de estudos clínicos, sobretudo os com humanos. Devido a este fato, são necessários que sejam realizados mais estudos bem elaborados e de larga escala envolvendo a população em geral, tanto para averiguar as hipóteses já existentes acerca dos efeitos do consumo de edulcorantes na saúde, quanto para garantir que os padrões de referência de saúde e de nutrição sejam frequentemente questionados e estejam sempre atualizados no que diz respeito a um consumo que não ofereça riscos à saúde da população. De maneira geral, é prudente supor que talvez a melhor recomendação (em outras palavras, a mais saudável) seja a de se limitar o consumo de toda e qualquer forma de adoçamento – tanto por meio de edulcorantes quanto de açúcar(es) –, o que se sabe, entretanto, não ser uma tarefa fácil para muitos (MOORADIAN *et al.*, 2017; SANYAOLU *et al.*, 2018).

Adotar um estilo de vida mais saudável, envolvendo atividades físicas e o consumo de alimentos considerados nutricionalmente mais equilibrados é fundamental para aqueles que desejam reduzir e/ou controlar seu peso, além de auxiliar na qualidade de vida de um indivíduo. Desta forma, o papel dos edulcorantes na dieta de quem deseja reduzir a quantidade de calorias consumidas pode ser um aliado nesta jornada, mas não implica necessariamente na perda de peso, pois a equação envolvendo o consumo e o gasto energético precisa resultar em um déficit de calorias. É importante que alterações no estilo de vida sejam acompanhadas por profissionais da área da saúde (nutricionistas, médicos, educadores físicos, etc.), pois estes podem orientar melhor quais mudanças e hábitos são mais aconselháveis para cada indivíduo em particular.

8.2. Efeitos no apetite

Existe uma preocupação em torno dos possíveis efeitos que o consumo de edulcorantes possa apresentar no apetite, no “desejo” por alimentos doces (*sweetcravings*) e

nas sensações de fome e de saciedade nos indivíduos. Uma hipótese existente é a de que o consumo dessas substâncias possa ocasionar uma necessidade de se compensar a ingestão de calorias por meio de outros alimentos, ou seja, esta hipótese sugere que o consumo de edulcorantes causa um aumento no apetite, especialmente no desejo por alimentos doces e calóricos (BLUNDELL *et al.* 1986; ANTON *et al.*, 2010; FANTINO *et al.*, 2018).

Um estudo conduzido na década de 80, com jovens adultos entre 18 e 22 anos, dentre eles homens e mulheres, levantou a hipótese de que o consumo de alimentos e bebidas doces provocava um aumento em seu consumo e no apetite, o que sugeria, portanto, que consumir alimentos e bebidas contendo edulcorantes provocava tal efeito. Observou-se em tal estudo, na verdade, que o consumo de aspartame em determinadas circunstâncias pode ser interpretado como capaz de induzir um estímulo no apetite se comparado à ingestão de água. A comparação feita envolveu grupos de indivíduos que relataram seus níveis de satisfação e de apetite mediante a ingestão de soluções de sacarose a cada dez minutos após o consumo de uma dose de água, de solução contendo glicose ou de solução contendo aspartame. Os resultados relatados pelos participantes evidenciaram que, em comparação com o consumo de água, o consumo de aspartame aumentou a motivação destes participantes a comer e diminuiu a sensação de saciedade, o que sugere uma “fome residual”. Estes resultados foram considerados paradoxais, uma vez que se esperava que edulcorantes fossem capazes de suprir tanto a satisfação em termos sensoriais quanto da fome em substituição ao(s) açúcar(es), mas sem o mesmo aporte calórico (BLUNDELL *et al.*, 1986).

Estudos posteriores avaliaram possíveis efeitos no apetite, fome e sensação de saciedade de indivíduos entre 18 e 50 anos de idade, homens e mulheres, obesos e saudáveis, após o consumo de pílulas contendo Stevia[®], aspartame ou sacarose antes das refeições. Os participantes receberam uma pílula contendo uma das opções previamente mencionadas antes do almoço e do jantar durante 3 dias distintos de testes. A ingestão de alimentos era avaliada e os níveis de fome e de saciedade eram relatados antes e depois das refeições e a cada hora durante a tarde. Apesar da diferença calórica, não houve compensação por parte dos participantes no que se refere a comer mais, tanto no almoço quanto no jantar, e os níveis de saciedade relatados pelos indivíduos que consumiram as pílulas contendo Stevia[®] e aspartame foram similares quando comparados aos níveis de saciedade relatados pelos indivíduos que consumiram a pílula contendo sacarose (ANTON *et al.*, 2010).

Um estudo mais recente evidenciou que em adultos não obesos de ambos os sexos o consumo de bebidas adoçadas com edulcorantes não apresenta diferença quando comparado

ao consumo de água no que se refere tanto ao impacto na ingestão calórica total quanto na ingestão de macronutrientes ou na seleção de alimentos doces. Sessões de dois dias seguidos eram conduzidas, nas quais durante o primeiro dia os indivíduos eram observados durante todas as refeições servidas (café da manhã, almoço, lanche da tarde e jantar) e orientados a consumirem, dentre variadas opções disponíveis, o que quisessem e quanto quisessem até que se sentissem saciados (*ad libitum*). Neste primeiro dia era mensurado o quanto cada indivíduo consumiu, o quanto desperdiçou e se optou por consumir opções doces. No segundo dia os indivíduos relatavam seus hábitos alimentares em um diário. Em ambos os dias, de acordo com cada grupo participante, os indivíduos deveriam consumir quantidades pré-determinadas de água ou de uma bebida contendo edulcorantes. As observações feitas neste estudo sugerem que o consumo de edulcorantes em vez de açúcar pode reduzir o apetite por alimentos doces e açúcares, o que poderia ser causado na verdade por um consequente efeito de saciedade. Os resultados observados neste estudo em indivíduos cujo consumo de edulcorantes se deu de 5 a 9 semanas (habituaados) foram, inclusive, bastantes similares aos resultados observados em indivíduos não habituaados, o que sugere que não há alterações no apetite causadas pelo consumo crônico de edulcorantes (FANTINO *et al.*, 2018).

De maneira geral, os estudos indicam que o consumo de edulcorantes não provoca alterações no apetite (RIOS-LEYVRAZ & MONTEZ, 2022). De fato, os mecanismos para explicar a correlação entre o consumo de edulcorantes e o aumento do apetite propostos até o momento não são sustentados pelos resultados dos estudos que foram conduzidos. Ademais, é possível concluir que utilizar edulcorantes em substituição ao(s) açúcar(es) é capaz de promover uma redução na ingestão de calorias, o que por sua vez pode proporcionar o controle e a redução de peso. Contudo, se esta substituição é/será utilizada para tal finalidade é incerto (MATTES *et al.*, 2009).

8.3. Diabetes e efeitos na resposta glicêmica

Segundo a 10ª edição do IDF Diabetes Atlas, publicado em 2021, estima-se que 537 milhões de adultos no mundo vivam com diabetes, doença causada pela falta ou má absorção de insulina (hormônio responsável pela sinalização de que há glicose disponível na corrente sanguínea) e que resulta no aumento da glicemia (concentração de glicose no sangue). Somente no ano de 2021 houve cerca de 6,7 milhões de mortes causadas pela doença (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION). O consumo de açúcar(es) por indivíduos

portadores de diabetes é, portanto, algo que frequentemente se torna quase inviável, pois a hiperglicemia causada nestes indivíduos oferece graves riscos à saúde, como, por exemplo, desidratação, problemas de cicatrização, dificuldade de enxergar e, em alguns casos, até mesmo a indução a um estado de coma (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES).

Assim como a diabetes, doenças relacionadas ao controle glicêmico, de maneira geral, implicam que o consumo de alimentos doces precise ser cuidadosamente gerenciado por seus indivíduos portadores. A utilização de edulcorantes na produção de alimentos e bebidas é, portanto, uma importante aliada nesta tarefa, pois permite que todos, não somente diabéticos, possam desfrutar do prazer de consumir algo de gosto doce sem a preocupação com os efeitos causados em sua glicemia.

Há estudos que sugerem que o consumo de edulcorantes esteja associado ao desenvolvimento de doenças relacionadas ao controle glicêmico, como, por exemplo, a diabetes. Por outro lado, suspeita-se que muitos desses estudos sejam influenciados por uma causalidade reversa, isto é, indivíduos que já são portadores de diabetes, por exemplo, se tornam consumidores regulares de alimentos contendo edulcorantes como uma forma de incorporar em sua dieta opções doces que permita um melhor controle de sua glicemia (DE KONING *et al.*, 2011; SANYAOLU *et al.*, 2018). Desta forma, não há evidências suficientes de que o consumo de alimentos e bebidas contendo edulcorantes tenha relação com o desenvolvimento de doenças como diabetes ou outras doenças relacionadas a um desequilíbrio da resposta glicêmica. Os resultados de estudos comparativos do consumo de bebidas adoçadas com açúcar(es) e bebidas adoçadas com edulcorantes, inclusive, apresentam números de desenvolvimento de casos de diabetes e desequilíbrios no controle glicêmico menores nos indivíduos consumidores de bebidas adoçadas com edulcorantes e maiores nos indivíduos consumidores de bebidas adoçadas com açúcar(es) (GARDNER *et al.*, 2012; SANYAOLU *et al.*, 2018).

Alguns estudos *in vitro*, *in situ* ou em modelos animais sugerem que a ingestão de alimentos contendo edulcorantes cause a ativação dos receptores celulares responsáveis por identificar o gosto doce e, dessa forma, altere a assimilação de nutrientes (ingestão de carboidratos/calorias) e resulte em desequilíbrios no metabolismo de produção de energia pelo corpo e no apetite. Contudo, extensivos estudos clínicos conduzidos *in vivo* com indivíduos saudáveis demonstraram que o consumo de edulcorantes não apresenta evidências de impactos nos níveis de insulina e/ou glicose, pois os efeitos adversos previstos em estudos *in*

vitro, *in situ* ou em modelos animais não são observados nesses estudos (RENEWICK *et al.*, 2010, RIOS-LEYVRAZ & MONTEZ, 2022).

Para além dos fatos já mencionados, o excessivo ganho de peso é um dos principais fatores relacionados ao desenvolvimento de diabetes tipo 2, de forma que a perda de peso é recomendada tanto para a prevenção quanto para o controle da doença. Limitar a ingestão de calorias por indivíduos que desejam perder ou controlar melhor seu peso pode se dar pela utilização de edulcorantes como alternativas ao(s) açúcar(es), o que promove uma flexibilização da dieta por oferecer mais opções que facilitem esses processos (JOHNSTON *et al.*, 2013).

É importante que, de maneira geral, o consumo de alimentos doces, sejam eles açucarados ou contendo outras formas de adoçamento, não seja encorajado, especialmente por profissionais da saúde, como, por exemplo, nutricionistas e médicos. Ademais, o consumo de alimentos contendo edulcorantes, apesar de também não dever ser encorajado, pode sim compreender uma opção vantajosa para indivíduos portadores de doenças como a diabetes substituírem o(s) açúcar(es), desde que se atente a consumir quantidades inferiores aos valores da IDA (Ingestão Diária Aceitável) de cada edulcorante e a não compensar ingerindo outros alimentos com elevado valor calórico (ROMO-ROMO *et al.*, 2016).

8.4. Edulcorantes e a microbiota intestinal

O consumo regular de fibras é um dos fatores que caracteriza uma dieta considerada equilibrada. Apesar das fibras não serem diretamente metabolizadas pelo corpo humano, os micro-organismos presentes em nosso intestino grosso, por sua vez, são capazes de metabolizar estas substâncias, ao menos em alguma medida, e, a partir de reações de fermentação, obter energia para seu crescimento e proliferação. Desta forma, as fibras são consideradas, portanto, prébióticos. A ingestão de fibras promove também efeitos fisiológicos benéficos, como, por exemplo, uma boa regulação do intestino, uma diminuição na absorção de colesterol e um auxílio no controle da glicemia. Além disso, os ácidos graxos de cadeia curta produzidos pela fermentação colônica são utilizados como fonte de energia pelas células do cólon. Alterações na microbiota intestinal (disbiose), portanto, são reconhecidamente possíveis fatores contribuintes para o desenvolvimento de casos de obesidade e/ou diabetes (COULTATE, 2009).

No que diz respeito especificamente aos efeitos do consumo de edulcorantes sobre a microbiota intestinal, há estudos relevantes que sugerem que seu consumo pode ocasionar controle glicêmico precário e resistência à insulina, ambos devido à disbiose. Um estudo publicado por SUEZ *et al.* em 2014, no periódico *Nature*, apresentou resultados que sustentam esta hipótese, porém sua metodologia e conclusões são questionáveis. Nesse estudo foram utilizadas populações de ratos cujo consumo de diferentes edulcorantes (aspartame, sucralose e sacarina nas versões comerciais) se deu por meio da ingestão de soluções aquosas destas substâncias e glicose. Após a primeira semana de testes, foi observado que os ratos apresentaram intolerância à glicose para os três edulcorantes, tendo sido a sacarina o edulcorante responsável por este efeito de maneira mais pronunciada. Em seguida foram realizados testes em ratos alimentados com uma dieta rica em gorduras divididos em dois grupos: um grupo que receberia também uma dose de sacarina e outro que receberia uma dose de glicose. Novamente os efeitos de intolerância à glicose foram observados no grupo consumindo sacarina em comparação com o outro grupo. Novos testes com ratos consumindo doses menores de sacarina pura e dieta rica em gorduras demonstraram controle glicêmico precário após 5 semanas. Os resultados descritos sugerem que o consumo desses edulcorantes é capaz de promover desordens metabólicas em diferentes formulações, doses e dietas. Neste mesmo estudo, foram realizados testes posteriores com ratos cujo objetivo era averiguar o efeito das alterações provocadas pela dieta em sua microbiota intestinal e o efeito da microbiota em si, tendo sido observados resultados que sugerem que o consumo destes edulcorantes causa alterações na microbiota intestinal e induz a intolerância à glicose. Apesar disso, as doses utilizadas dos edulcorantes eram equivalentes a sua concentração máxima permitida de acordo com a Ingestão Diária Aceitável (IDA, do inglês *Acceptable Daily Intake*, ADI). As considerações feitas também sugerem que os edulcorantes utilizados são capazes de alcançar o intestino grosso e interagir diretamente com sua microbiota, o que, principalmente no caso do aspartame, sabe-se não ser verdade em seres humanos, pois ocorre a hidrólise completa deste edulcorante a fenilalanina e ácido aspártico no intestino delgado. Além disso, os ensaios conduzidos com seres humanos não apresentaram diferenças significativas entre indivíduos que, ao consumirem sacarina regularmente, desenvolveram baixa resposta glicêmica, em especial quando são feitas comparações de parâmetros da microbiota destes indivíduos antes e depois do consumo de sacarina. Por fim, a condução de ensaios utilizando amostras fecais pode não apresentar resultados que correspondam necessariamente à hipótese que se deseja sustentar, pois nestes ensaios foram realizadas análises dos níveis de ácidos

graxos de cadeia curta produzidos no intestino grosso e sabe-se que há um mecanismo altamente regulado de absorção destes ácidos (SUEZ *et al.*, 2014; DALY *et al.*, 2016).

Há mais de uma metodologia que pode ser utilizada para realizar estudos acerca da influência do consumo de uma substância na microbiota de indivíduos. A utilização de amostras fecais ou a análise de ácidos graxos de cadeia curta, entretanto, não são as melhores opções. Além disso, é comum que estudos baseados nestas metodologias utilizem ratos e, em alguns casos específicos, a extrapolação de resultados a respeito de composição e atividade da microbiota obtidos a partir de roedores é incompatível com seres humanos. O sistema digestivo de porcos, por outro lado, apresenta um perfil mais similar ao humano, tanto em composição quanto nas atividades funcionais. A dieta onívora também se assemelha mais a dos humanos quando comparada a de um roedor. Estudos conduzidos pela Universidade de Liverpool utilizando sequenciamento genético de amostras cecais de porcos evidenciaram que alguns edulcorantes são capazes de melhorar a abundância da população de lactobacilos presentes na microbiota intestinal. Além disso, evidenciou-se que essa melhoria pode ter se dado de maneira seletiva, de acordo com o edulcorante utilizado, o que demonstra a importância de se entender como a microbiota intestinal de um indivíduo pode ser alterada com base neste fator (DALY *et al.*, 2016).

Um estudo publicado por HARPAZ *et al.* em 2018 utilizando cepas de *Escherichia coli* geneticamente modificadas capazes de bioluminescência ao detectar certas toxinas avaliou, por meio de ensaios *in vitro*, seis edulcorantes (aspartame, sucralose, sacarina, neotame, advantame e acesulfame de potássio) e dez suplementos esportivos contendo estes edulcorantes. Tanto medidas de bioluminescência quanto de crescimento bacteriano foram utilizadas neste estudo. Esta metodologia, apesar de aparentemente simples, corresponde a um modelo sensível capaz de representar a complexidade da microbiota intestinal, além de permitir monitoramento em tempo real para alterações de expressão e regulação genética. Neste estudo foram relatados diferentes padrões de luminescência: enquanto alguns edulcorantes aumentaram a intensidade, como, por exemplo, o acesulfame de potássio, outros, como, por exemplo, a sucralose, diminuíram. Todos os suplementos analisados foram relatados como tóxicos para as bactérias, porém os próprios autores admitem que a complexidade das composições de cada suplemento seja um fator limitante para que as conclusões a respeito dos efeitos dos edulcorantes presentes sejam definitivas. Dessa forma, as hipóteses levantadas por este estudo de que os resultados obtidos sejam relevantes para

efeitos na microbiota intestinal e na saúde são, portanto, questionáveis, e precisariam ser investigadas de forma mais aprofundada (HARPAZ *et al.*, 2018).

É importante observar que no estudo publicado por HARPAZ *et al.* em 2018 não foram reportados ensaios com controles positivos ou brancos. A *International Sweeteners Association* (ISA) emitiu uma nota em seu site acerca deste estudo, na qual é enfatizado que os edulcorantes estão entre os ingredientes mais testados no mundo inteiro e que antes de serem aprovados para uso, há uma rigorosa avaliação da segurança para o consumo pelos órgãos internacionais responsáveis, como o JECFA FAO/WHO (*Joint Expert Scientific Committee on Food Additives of the United Nations Food & Agriculture Organization and the World Health Organization*), a FDA (*US Food and Drug Administration*) e a EFSA (*European Food Safety Authority*). Na nota emitida pela ISA é também mencionado que o estudo não fornece evidências de que os edulcorantes analisados sejam tóxicos para a microbiota intestinal humana, pois foram realizados ensaios *in vitro* e com concentrações muito altas de edulcorantes, ou seja, que reproduzem condições que não necessariamente correspondem às condições reais em seres humanos, possibilitando, por exemplo, reações que não ocorreriam na vida real. Desta forma, com base em ostensivas evidências científicas de ensaios robustos e métodos validados realizados *in vivo*, tanto em animais quanto em seres humanos, os órgãos regulatórios de Segurança de Alimentos confirmam a segurança e a não toxicidade desses edulcorantes (INTERNATIONAL SWEETENERS ASSOCIATION).

Há evidências de que alguns indivíduos já suscetíveis a distúrbios metabólicos tenham sua microbiota intestinal afetada pelo consumo de edulcorantes. Em todo caso, os resultados dos estudos existentes apresentam diferenças significativas, principalmente em relação a quais microrganismos seriam afetados. A falta de um consenso a respeito deste tema sugere que há variabilidade interindividual, em combinação com a composição química e a dose consumida de um determinado edulcorante. A composição da microbiota de um indivíduo é influenciada por fatores genéticos, ambientais e provenientes da dieta e a combinação destes fatores sugere que cada indivíduo apresenta, portanto, características muito particulares no que diz respeito a sua microbiota, em como ela influencia seu metabolismo e sua saúde e em como ela é afetada por cada um desses diferentes fatores. Assim sendo, é necessário averiguar com cautela a metodologia e os resultados obtidos em estudos que se referem ao consumo de edulcorantes e como estas substâncias podem influenciar na saúde intestinal de indivíduos, pois até o momento não há nenhum estudo que tenha apresentado evidências capazes de sustentar um veredicto final a respeito deste tema, em especial porque ainda não há propostas de

mecanismos capazes de elucidar qualquer correlação entre o consumo de um edulcorante e seu impacto na microbiota intestinal. Além do mais, uma vez que existem diversas opções de aditivos edulcorantes, com diferentes estruturas químicas, o mais provável é que não necessariamente impactos observados em estudos sobre o consumo de um edulcorante específico sejam suficientes para que se chegue a conclusões a respeito de outros, especialmente os de composição muito diferente (NETTLETON *et al.*, 2016).

9. Edulcorantes e a saúde bucal

As cáries e a erosão dentária são problemas reconhecidos mundialmente em termos de saúde bucal. As cáries são provocadas por bactérias presentes naturalmente na boca que, ao metabolizarem açúcares, dentre outros substratos, produzem ácidos responsáveis pela desmineralização dos dentes. Em indivíduos com uma higiene bucal precária, o agravamento do processo de desmineralização pode fragilizar a estrutura do dente e originar cavidades, denominadas cáries. Já a erosão dentária é consequente da exposição a ácidos diferentes daqueles produzidos por bactérias. A erosão dentária pode ocorrer, então, de maneira intrínseca, quando esses ácidos são provenientes da acidez estomacal provocada, por exemplo, por refluxo, ou extrínseca, quando são provenientes da dieta. Dentre os principais ácidos encontrados em alimentos e bebidas, podemos citar o ácido ascórbico, o ácido cítrico (ambos presentes principalmente em frutas cítricas), o ácido láctico (presente em leite e derivados), o ácido acético (presente no vinagre) e o ácido fosfórico (presente em alguns refrigerantes) (MITCHELL *et al.*, 2006; ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS).

Há condições que tornam menos suscetível o desenvolvimento de cáries, como escovar os dentes a cada refeição e aplicar flúor regularmente. A própria saliva, em indivíduos com uma dieta equilibrada, por conter íons cálcio e fosfato, propicia a remineralização da hidroxiapatita, substância que compõem os dentes (**Figura 21**). A redução do consumo de açúcares também contribui para a prevenção, uma vez que havendo menos açúcares disponíveis para as bactérias metabolizarem, há uma consequente menor produção de ácidos e, portanto, a desmineralização dos dentes devido a este fator é menos prevalente. As numerosas menções de alimentos cariogênicos, isto é, que propiciam o desenvolvimento de cáries, costumam enfatizar os alimentos que possuem adição de açúcares refinados, classificados como NME (do inglês *non-milk extrinsic*, que se refere aos açúcares extrínsecos aos alimentos e que não são provenientes do leite). Os açúcares provenientes de frutas,

vegetais e laticínios, por outro lado, não são considerados cariogênicos (BOWEN, 1994; ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS).

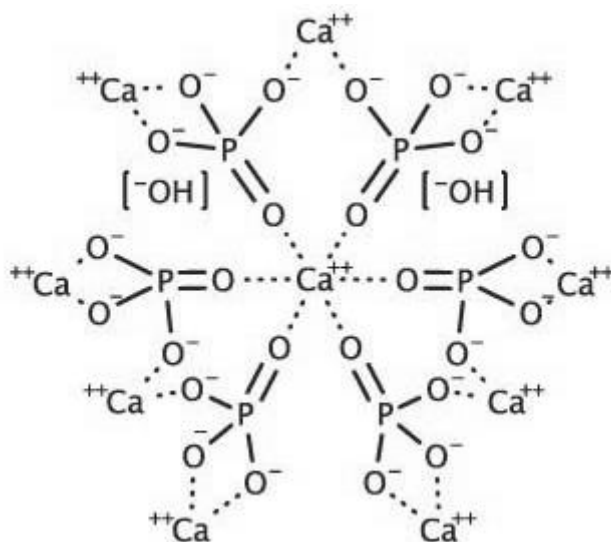


Figura 21. Representação da estrutura da hidroxiapatita, principal substância componente dos dentes.

Existe uma recomendação da Organização Mundial da Saúde de que açúcares NME não devem contribuir mais do que 10% de nosso consumo energético, valor inferior à parcela que os açúcares refinados costumam representar na dieta de muitos indivíduos. Vale ressaltar que os açúcares adicionados, como, por exemplo, os que costumam ser utilizados para adoçar um café ou suco, também estão incluídos no percentual recomendado (JOINT WHO/FAO EXPERT CONSULTATION, 2003; SREEBNY, 1982).

Da mesma forma que existem alimentos cariogênicos, há também alimentos não cariogênicos, isto é, que não promovem o desenvolvimento de cáries. Tais alimentos contêm substâncias que não representam potenciais substratos para as bactérias presentes na boca metabolizarem em ácido. Alguns exemplos podem ser considerados também cariostáticos, ou seja, capazes de prevenir ou inibir o surgimento de cáries.

Há de se convir que, assim como qualquer estudo sobre saúde e/ou doenças, os estudos envolvendo humanos compreendem o melhor método para se avaliar o efeito da dieta na saúde bucal. Contudo, existe uma série de questões que dificultam em demasia a condução deste método para avaliar a cariogenicidade de alimentos. Uma vez que a cárie é uma doença crônica, as lesões podem levar anos para se desenvolverem, o que alonga o tempo do estudo e

implica, por sua vez, em outros obstáculos como, por exemplo, a dificuldade em manter um número significativo de voluntários sob uma mesma dieta por tempo considerável (alguns estudos requerem pelo menos 3 anos). Sobretudo, é antiético expor indivíduos a uma dieta potencialmente prejudicial à saúde. Dessa forma, foram desenvolvidos métodos que utilizam testes em laboratório, materiais que são colocados temporariamente na boca dos voluntários ou mesmo cobaias para substituir alternativamente os estudos em seres humanos (*human clinical trials*) (MITCHELL *et al.*, 2006).

Uma vez que, independente do método utilizado, há evidências suficientes de que o consumo excessivo açúcares NME leva ao desenvolvimento de cáries, a redução do consumo de alimentos fontes destes açúcares e/ou a substituição por opções com outras formas de adoçamento é, portanto, desejável, e tem como um dos objetivos a melhoria da saúde bucal. Dessa forma, a utilização de aditivos edulcorantes apresenta uma vantagem, pois tais substâncias são classificadas como não-cariogênicas (BOWEN, 1994; JOINT WHO/FAO EXPERT CONSULTATION, 2003; MITCHELL *et al.*, 2006).

Apesar de aditivos edulcorantes serem não-cariogênicos, é importante atentar para a possível cariogenicidade de outros aditivos utilizados em formulações para compensar as demais características promovidas pelos açúcares além do adoçamento, como, por exemplo, a textura. Outra observação importante acerca de efeitos cariostáticos apresentados por alguns edulcorantes reside no fato de que, uma vez que tais substâncias estão presentes em concentrações muito baixas nas formulações em que são utilizadas, este benefício não é muito relevante frente aos demais fatores que contribuem para a prevenção de cáries. Por outro lado, é inegável que os edulcorantes representam um papel significativo no que diz respeito à substituição de açúcares NME, minimizando a fermentação destas substâncias em ácidos por bactérias e, desta forma, auxiliando na manutenção de uma boa saúde bucal (MITCHELL *et al.*, 2006).

10. Toxicidade e estudos sobre o consumo de edulcorantes

A toxicidade de uma substância pode ser compreendida como a quantidade necessária para que sejam causados danos à saúde, ou seja, para que a substância, na dose em questão, seja considerada tóxica. Desta forma, podemos subentender que apesar de existir uma diferença entre a toxicidade aguda (causada pelo consumo imediato de uma quantidade suficientemente tóxica) e a toxicidade crônica (causada pelo consumo gradual ao longo do

tempo) de uma substância, não existem substâncias químicas sem toxicidade (FIOCRUZ). À vista destas definições podemos, portanto, considerar que existem particularidades em alguns indivíduos que podem torná-los mais ou menos suscetíveis à toxicidade de determinada substância. A sacarose, por exemplo, apesar de não ser considerada uma substância de alta toxicidade para grande parte da população, é capaz de causar, mesmo em pequenas quantidades, efeitos muito nocivos à saúde de pessoas diabéticas, especialmente portadores de diabetes tipo 1, podendo, portanto, ser considerada tóxica para estes indivíduos.

No que diz respeito à toxicidade de determinado aditivo alimentar, é importante ressaltar que inicialmente são realizados os estudos para determinação da toxicidade aguda com cobaias e, em seguida, estudos para determinação da toxicidade crônica, também com cobaias. Existe, no entanto, uma limitação destes últimos no aspecto da duração dos testes realizados. Uma vez que estudos mais longos são mais complexos e difíceis de serem realizados, conseqüentemente é mais difícil determinar a toxicidade crônica de determinada substância (VALENCIA, 2022).

Apesar de todos os estudos desenvolvidos acerca do tema, existe uma preocupação mundial com os efeitos do consumo de edulcorantes, em especial com relação à toxicidade e ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer e outros problemas de saúde possivelmente decorrentes da ingestão dessas substâncias pelos seres humanos (CAROCHO *et al.*, 2017). Ainda assim, uma vez que todos os aditivos edulcorantes aprovados para uso devem atender parâmetros de qualidade e segurança, não existem, a princípio, motivos relacionados à saúde para a escolha pelo uso de um edulcorante em detrimento de outro (KROGER *et al.*, 2006).

As quantidades limites de cada aditivo alimentar e, por sua vez, dos aditivos edulcorantes, são estabelecidas de forma a assegurar, com uma considerável margem de segurança, que a ingestão diária de um aditivo alimentar por um indivíduo não exceda quantidades máximas pré-determinadas que possam causar riscos à saúde (KROGER *et al.*, 2006). Cada país, em conformidade com suas próprias legislações, dentre outros fatores, determina os diferentes aditivos edulcorantes permitidos para uso em alimentos, bem como seus respectivos limites de acordo com a categoria (SYLVETSKYA *et al.*, 2016). No Brasil são permitidos, com diferentes limites máximos estabelecidos, aditivos edulcorantes como acesulfame de potássio (Ace-K), aspartame, ciclamato de sódio, sacarina sódica, sucralose (muitas vezes referida pela marca Splenda[®]), stevia (glicosídeos de esteviol), dentre outros.

Assim sendo, estudos sobre a estimativa do consumo de edulcorantes pela população, bem como possíveis efeitos atribuídos a este consumo, são necessários para fundamentar o desenvolvimento e a busca por novos candidatos a aditivos alimentares edulcorantes, incentivando a inovação na oferta e produção de alimentos com valor energético reduzido, potencialmente colaborando com a diminuição dos índices de obesidade, diabetes e outras NCDs. Ao que indicam alguns estudos já existentes sobre o consumo de edulcorantes por alguns grupos, as quantidades ingeridas pela população das regiões abarcadas são inferiores aos limites recomendados, o que nesse caso configura um cenário de potencial baixo risco para a saúde (EDWARDS *et al.*, 2016; LETH *et al.*, 2008; ARCELLA *et al.*, 2004).

10.1. Determinação da Ingestão Diária Aceitável (IDA)

Praticamente qualquer substância é capaz de provocar efeitos adversos na saúde se ingerida em quantidade suficiente para tal. A avaliação da segurança do consumo de uma substância, portanto, requer que sejam conduzidos rigorosos testes para identificar estes efeitos e, com base em dados toxicológicos, determinar a quantidade considerada segura (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1987). Atualmente, os aditivos alimentares são mais estudados, regulados e monitorados do que em qualquer outro momento na história (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION).

Órgãos internacionais como, por exemplo, o JECFA (*Joint Expert Committee on Food Additives*) e a FDA (*Food and Drug Administration*) são legalmente os responsáveis primários por determinar qual a maneira segura de se utilizarem os aditivos alimentares, quais as categorias de alimentos em que cada um deles pode ser utilizado, bem como a quantidade máxima permitida para cada uma, e como elas devem ser identificadas na rotulagem. Para isto, são consideradas as propriedades e a composição da substância, a quantidade em que ela seria tipicamente consumida, os efeitos imediatos e de longo prazo na saúde decorrentes de seu consumo, dentre outros fatores (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION).

Devido às limitações inerentes da ciência, não é possível garantir de maneira absoluta que determinada substância não ofereça nenhum risco à saúde. Considera-se, portanto, com base nas melhores informações, estudos e pesquisas disponíveis, se não há, de maneira razoável e com alguma certeza, quaisquer motivos para desconfiar da segurança de se utilizarem os aditivos alimentares da maneira como estes são propostos a serem utilizados. Em casos de surgirem novas evidências de que determinada substância possa ser insegura

para consumo ou que seja necessário revisar os níveis permitidos para uso, os órgãos responsáveis legalmente por sua regulação podem suspender ou proibir tal substância até que estudos mais conclusivos sejam realizados (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION).

O JECFA é o órgão internacional que se reúne desde 1956 para avaliar a segurança dos aditivos alimentares, dentre outras funções adicionais que surgiram desde então. Mais de 2500 aditivos alimentares já foram avaliados pelo JECFA, que também desenvolve princípios a serem adotados para que as substâncias candidatas a aditivos alimentares sejam avaliadas, de acordo com as considerações atuais de avaliações de risco, e participa de estudos científicos de toxicologia e outras áreas relevantes (FAO JOINT). O JECFA é responsável também por determinar a Ingestão Diária Aceitável (IDA, do inglês *Acceptable Daily Intake*, ADI), normalmente expressa em mg de aditivo por kg de massa corporal, definida como a quantidade estimada de um aditivo alimentar que pode ser ingerida diariamente sem riscos consideráveis para a saúde. Nos Estados Unidos, a IDA é determinada pela FDA. No Brasil, a quantidade máxima de cada edulcorante permitida para diferentes classes de alimentos de acordo com a legislação vigente é regida pela ANVISA, por meio da Resolução de Diretoria Colegiada nº 18, de 24 de março de 2008 (RDC 18/08), que se baseia principalmente nos dados de IDA do JECFA, mas utiliza também dados de dieta alimentar fornecidos pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Esta legislação não define de maneira explícita os valores de IDA de cada edulcorante permitido para uso no país, mas sim os limites máximos para uso em cada categoria de alimentos, em g de edulcorante por 100 g ou 100 mL do alimento pronto para consumo. A **Tabela 5** reúne os valores de IDA, de acordo com o JECFA e com a FDA, para os aditivos edulcorantes selecionados para este estudo: acesulfame de potássio, aspartame, ciclamato de sódio, sacarina sódica, stevia e sucralose. Cabe ressaltar que a ausência de IDA para o ciclamato de acordo com a FDA se deve ao fato de que este edulcorante é proibido para uso nos EUA. Em 1969 o ciclamato foi retirado da lista de substâncias consideradas seguras para consumo devido a um estudo controverso relatando casos de câncer de bexiga em ratos machos. Apesar de atualmente a FDA reconhecer que o ciclamato não é cancerígeno, o surgimento e a popularização de novos edulcorantes diminuíram os esforços para uma busca ativa pela aprovação do ciclamato de volta para a lista.

Tabela 5. Ingestão diária aceitável (IDA) (mg/kg de massa corporal) de aditivos edulcorantes selecionados, segundo o JECFA¹ e a FDA²

Aditivo edulcorante	JECFA	FDA
Acesulfame de potássio	0 – 15	15
Aspartame	0 – 40	50
Ciclamato de sódio	0 – 11	–
Sacarina sódica	0 – 5	15
Stevia (glicosídeos de steviol)	0 – 4	4
Sucralose	0 – 15	5
¹ <i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>		
² <i>Food and Drug Administration</i>		

A IDA de um aditivo é expressa, segundo o JECFA, em uma escala de zero até seu limite máximo, havendo assim uma faixa de valores considerados aceitáveis para o uso de determinada substância. Desta forma, dá-se ênfase ao fato de que há um limite máximo tolerado para uso de determinado aditivo, o que por sua vez encoraja que este seja utilizado na menor quantidade necessária para que o efeito desejado seja atingido de maneira tecnologicamente factível no alimento em que este é adicionado. O JECFA determina a IDA de uma substância com base na maior quantidade testada em estudos com animais nos quais não foram observados quaisquer efeitos adversos. Para este cálculo, o JECFA utiliza também um fator de segurança para estabelecer o valor limite de uso de uma substância como aditivo alimentar, de maneira a estabelecer uma margem de risco ainda menor associada a seu consumo. Com base na extrapolação de que os seres humanos possam ser até dez vezes mais sensíveis em relação aos testes realizados em animais e considerando-se também que há uma escala de diferentes sensibilidades na população que pode variar em até dez vezes dentre seus indivíduos, é comum a utilização do fator de segurança de 100 (10 x 10) ao estabelecer a IDA de um aditivo. Isto significa que, uma vez determinada a quantidade máxima de uma substância testada em animais em que estudos apropriados comprovaram não ter havido efeitos adversos, este valor é dividido por 100 para obter-se então a IDA desta substância. Por exemplo, se um estudo evidenciou que com uma dose de 500 mg (500 mg por quilo de massa corporal, no caso) não foram observados efeitos adversos em animais, este número é então dividido por 100 para o cálculo da IDA, que neste caso seria de 5 mg (5 mg da substância por quilo de massa corporal, no caso) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1987).

Para os estudos realizados em animais com o objetivo de se determinar a maior quantidade de uma substância consumida em que não são observados quaisquer efeitos

adversos na saúde são aplicados alguns critérios a fim de se considerar razoável extrapolar estes resultados para humanos. Primeiramente, substâncias que acumulam no organismo são prontamente descartadas. Desta forma, as IDAs são estabelecidas apenas para substâncias que são majoritariamente eliminadas do organismo em até 24h e são necessários estudos metabólicos que sustentem estas evidências. Adicionalmente, quando há mais de um estudo envolvendo testes em diferentes animais, considera-se a espécie mais sensível para o cálculo da IDA, ou seja, considera-se a espécie cujas observações toxicológicas se deram em menor dose – a não ser que existam dados metabólicos e farmacocinéticos disponíveis que estabeleçam uma similaridade maior entre a outra espécie e seres humanos ou que a qualidade ou duração de um dos estudos seja claramente muito superior em relação ao(s) outro(s). É importante ressaltar que os estudos realizados em animais utilizam várias diferentes dosagens a fim de se determinar qual a menor dose em que não são observados efeitos adversos, havendo, portanto, a necessidade de se determinar primeiramente quais efeitos são observados em doses alta, mas não são observados nas doses mais baixas. A dose mais baixa a ser considerada não deve interferir na morfologia, desenvolvimento, crescimento, longevidade ou provocar alterações funcionais adversas. A determinação dos efeitos adversos em estudos realizados deve considerar as doses testadas, os parâmetros observados e a capacidade de se distinguir falsos positivos. Uma vez que é descoberta a resposta toxicológica a uma substância, é também possível avaliar melhor os efeitos adversos observados (ou não) com foco nos tecidos alvos de tais efeitos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1987).

A duração dos testes também é importante. Além dos efeitos imediatos que podem ser observados, pode haver também efeitos causados por um consumo de longo prazo. Normalmente, para estes, estudos de 90 dias são considerados suficientes em casos de substâncias similares a aditivos cuja toxicidade já é conhecida e é considerada baixa. Para os estudos de longo prazo são considerados os estudos de curto prazo na definição da dose de regime. Para estudos de longo prazo, idealmente, as altas doses devem ser suficientemente elevadas para que sejam observados efeitos adversos na saúde, porém sem altas taxas de mortalidade ou outros efeitos graves, como, por exemplo, a sedação. É importante destacar também que os estudos em animais não devem testar doses de aditivos sem valor nutricional relevante superiores a 5% da dieta total, independentemente de serem observados efeitos adversos na saúde ou não. Isso se deve ao fato de que quantidades superiores a 5% podem provocar desbalanços nutricionais. Nos casos em que não são observados efeitos adversos na

saúde em doses de 5% da dieta total, esta é a dose a ser considerada para o cálculo da IDA (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1987).

De maneira geral, a IDA é estabelecida com base em informações que promovem uma avaliação considerada segura para determinar as quantidades que determinado aditivo alimentar pode ser utilizado sem haver necessidade de estudos de consumo por seres humanos. Ainda assim, é importante notar as singularidades inerentes de alguns grupos populacionais, as quais podem fazer com que cuidados adicionais sejam tomados nos estudos realizados. Por exemplo, se determinado aditivo alimentar é candidato a ser utilizado em alimentos consumidos por crianças, é fundamental que sejam realizados meticolosos estudos envolvendo testes em animais muito jovens (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1987).

10.2. Estudos toxicológicos e epidemiológicos

Apesar dos aditivos edulcorantes serem considerados seguros para consumo humano – desde que utilizados nas categorias de alimentos e bebidas permitidos e dentro dos limites estabelecidos pelos respectivos órgãos reguladores de cada país ou região –, ainda assim há muita preocupação a respeito de possíveis efeitos na saúde consequentes do consumo destas substâncias.

Há estudos associando os edulcorantes a doenças e problemas de saúde como, por exemplo, dores de cabeça, problemas no fígado, diferentes tipos de câncer e nascimento de bebês abaixo do peso. Outros evidenciam que não há correlação entre estas substâncias e comprometimento de funções renais ou hepáticas e problemas oftalmológicos ou sanguíneos. De fato, há disponível na literatura muita informação sobre os aditivos edulcorantes, apesar de haver também muita controvérsia, o que dificulta o entendimento do público em geral acerca do assunto (WHITEHOUSE *et al.*, 2008).

Uma revisão da literatura publicada em 2006 concluiu que há evidências científicas suficientes de que os edulcorantes permitidos para uso nos Estados Unidos na época (acesulfame de potássio, aspartame, neotame, sacarina e sucralose) são seguros e que a variedade destes aditivos disponíveis é benéfica para os consumidores por permitir que sejam oferecidas diversas opções de alimentos e bebidas saborosos, seguros para a saúde bucal e com baixo teor calórico. O estudo conclui também que a ingestão estimada destes aditivos nos EUA é muito inferior às respectivas IDAs, o que sugere que, se baseado apenas nestas substâncias, não há motivos para se limitar o consumo de alimentos ou bebidas que os

tenham. Contudo, devido ao fato de muitos destes alimentos ou bebidas possuírem um valor nutricional baixo, é recomendável que seu consumo não se dê de maneira a evitar ou substituir outras opções mais nutritivas na dieta. Segundo a literatura revisada pelo mesmo estudo, para alguns edulcorantes existem de fato questões específicas (KROGER *et al.*, 2006), que serão detalhadas a seguir.

Por exemplo, para o acesulfame de potássio, há uma preocupação com a acetoacetamida, um dos subprodutos de degradação desse edulcorante e que é considerada tóxica se consumida em altas doses. Contudo, as autoridades em segurança de alimentos a consideram negligenciável nas doses possivelmente provocadas pelo consumo de acesulfame de potássio (KROGER *et al.*, 2006).

Com relação ao aspartame, as preocupações giram em torno do metanol e da fenilalanina, seus subprodutos de decomposição quando o aspartame é metabolizado pelo organismo. Apesar disso, o metanol é uma substância presente naturalmente em diversos alimentos em quantidades pequenas demais para que sintomas de toxicidade decorrentes de seu consumo sejam relevantes e a quantidade proveniente do aspartame é ainda inferior quando comparada a estes outros alimentos, o que reforça sua segurança para consumo, mesmo considerando-se esta preocupação. Já a fenilalanina é uma preocupação apenas para indivíduos portadores de fenilcetonúria, não havendo qualquer necessidade de restrição do consumo por indivíduos saudáveis. Vale ressaltar que existem legislações que obrigam que alimentos e bebidas contendo aspartame sinalizem em sua rotulagem a presença de fenilalanina (KROGER *et al.*, 2006).

O ciclamato, apesar de proibido para uso nos Estados Unidos, levanta preocupações que giram em torno do fato de existirem consideráveis populações de indivíduos que metabolizam esta substância de maneiras diferentes. Enquanto alguns excretam toda ou praticamente toda a quantidade consumida, outros metabolizam, em diferentes extensões, o ciclamato em cicloexilamina, uma substância cujo potencial tóxico é muito maior que o do ciclamato. Sendo assim, uma vez esclarecido que não há consideráveis riscos de câncer, a atenção maior se dá principalmente na definição da IDA para o ciclamato, que é justamente o tópico em que existe grande divergência entre os especialistas (KROGER *et al.*, 2006).

Outra revisão da literatura sobre câncer de bexiga publicada na *Nature* em 2006 concluiu que, apesar de haver estudos sugerindo que o consumo de sacarina por ratos esteja associado à incidência de câncer de bexiga e que o consumo por homens (mas não por mulheres) também esteja relacionado a um aumento no risco de desenvolver este tipo de

câncer, com base em um estudo epidemiológico realizado nos EUA com mais de oito mil pessoas, não foram encontrados indícios de que exista uma associação entre aditivos edulcorantes e câncer de bexiga, tanto em homens quanto em mulheres (PELUCCHI *et al.*, 2006). Ao observar detalhadamente os estudos que evidenciam uma correlação entre o consumo de sacarina sódica e o desenvolvimento de câncer de bexiga em ratos machos percebe-se que a ocorrência de tumores é consequente de uma exposição ao longo da vida toda, todos os dias e em doses muito altas. Além disso, há uma diferença fisiológica que distingue tanto a bexiga quanto a urina de seres humanos e ratos – uma alta osmolaridade da urina de ratos torna esses animais mais propensos a desenvolverem cristais de sais de sódio, que por sua vez danificam o tecido epitelial da bexiga e aumentam as chances de ocorrência de câncer. Estudos epidemiológicos de controle de caso em seres humanos (que comparam pacientes com câncer de bexiga com indivíduos saudáveis e que nunca tiveram a doença) indicam que esta associação entre o consumo de sacarina sódica e o desenvolvimento de câncer de bexiga não é observada em seres humanos, apesar de se reconhecer que existem limitações nesses tipos de estudos que impossibilitam afirmar com certeza que não há de fato qualquer associação. Ainda assim, há evidências científicas suficientes para garantir a segurança deste aditivo edulcorante (KROGER *et al.*, 2006).

Existem mais de 100 estudos científicos comprovando a segurança da sucralose enquanto aditivo alimentar, o que inclusive corresponde a uma das exigências para a extensa e detalhada avaliação e aprovação para consumo de edulcorantes, dentre outros aditivos alimentares, por órgãos regulatórios e autoridades em segurança de alimentos (KROGER *et al.*, 2006). Um estudo painel publicado em 2017 com dados do Instituto Ramazzini acerca de possíveis efeitos toxicológicos causados pela sucralose concluiu que não há correlação entre o consumo deste edulcorante e a incidência de linfomas e leucemias em ratos machos. Estudos previamente conduzidos por outros grupos de pesquisa haviam considerado esta hipótese, mas a elaboração dos testes contemplando o acompanhamento dos animais desde a gestação até sua morte natural requer um grupo de controle apropriado para evitar interpretações equivocadas dos resultados e garantir sua validade. O painel realizado declarou também que, com base na literatura disponível sobre a sucralose, não há indícios de sua genotoxicidade *in vivo* ou que seu consumo possa induzir neoplasias hematológicas (câncer no sangue) em ratos machos (EFSA ANS PANEL, 2017).

Em 2000 foi publicada uma pesquisa com os resultados de dois estudos clínicos realizados em seres humanos previamente avaliados clinicamente e considerados saudáveis,

no Reino Unido. Os estudos foram aprovados por um comitê de ética e cada um dos participantes deu consentimento por escrito antes de iniciados quaisquer testes. No primeiro estudo foram administradas, em 8 voluntários, doses crescentes de sucralose a cada 48 horas, até que a IDA de 10 mg/kg fosse alcançada, e em seguida foram administradas doses diárias de 2 mg/kg durante 3 dias e depois 5 mg/kg durante 4 dias. Apesar das doses administradas neste primeiro estudo serem consideradas muito acima da dose diária estimada de consumo, não foram reportados quaisquer efeitos adversos pelos voluntários e nas análises de sangue, urina e eletrocardiogramas feitas no decorrer deste estudo não foram constatadas quaisquer anormalidades. Cabe ressaltar também que o cálculo da estimativa de consumo foi feito por uma empresa de pesquisa de mercado americana que elencou 2000 lares nos quais foram mantidos registros de todos os alimentos consumidos durante 2 semanas. A extrapolação feita por esta empresa considerou uma substituição total do(s) açúcar(es) presentes nos alimentos consumidos por sucralose em todas as categorias de alimentos nas quais este edulcorante é permitido para uso. O resultado obtido, portanto, para a estimativa diária de consumo de sucralose por indivíduos de todas as idades foi de 1,1 mg/kg/dia. No segundo estudo, com o objetivo de se avaliar possíveis efeitos do consumo crônico de sucralose, foram administradas duas doses diárias de sucralose ou de frutose (utilizada como controle), em 118 voluntários, em testes cegos conduzidos durante 13 semanas. As doses crescentes de sucralose administradas diariamente variaram de 4,8 até 8,0 mg/kg em homens e de 6,4 até 10,1 mg/kg em mulheres. Os valores finais correspondem a estimativa de aproximadamente cinco vezes a quantidade de sucralose consumida diariamente. Apesar de também não terem sido reportados quaisquer efeitos adversos ou constatadas quaisquer anormalidades nas análises de sangue e de urina, eletrocardiogramas e exames oftalmológicos realizados nos voluntários, neste segundo estudo muitos indivíduos relataram que o gosto das amostras era “doce demais” e houve desistência de 10 indivíduos (3 consumindo sucralose e 7 consumindo frutose) – porém nenhuma das desistências foi decorrente de quaisquer efeitos adversos à saúde. Não houve evidências de bioacumulação de sucralose no sangue e ambos os estudos demonstraram que a sucralose, mesmo quando consumida em doses superiores ao que se estima que seja a ingestão diária de um indivíduo, é bem tolerada por seres humanos saudáveis, concluindo assim, em conjunto com a vasta quantidade de outros estudos realizados em animais disponíveis na literatura, que não há indícios de efeitos adversos na saúde causados pela sucralose quando consumida dentro dos limites máximos estabelecidos e considerados seguros por órgãos reguladores. Uma vez que, de acordo com o JECFA, a IDA para a sucralose é de 15 mg/kg,

nenhuma dose administrada em nenhum dos dois estudos desrespeitou este limite. Há que se convir, porém, que o pequeno número de participantes destes estudos corresponde a uma limitação dos mesmos (BAIRD *et al.*, 2000).

De maneira geral as conclusões a respeito do uso de Stevia[®] enquanto edulcorante se baseia no fato de que sua origem natural não é suficiente para assegurar a ausência de riscos para a saúde, pois há diversas substâncias tóxicas de origem natural. O histórico de uso dessa substância por populações indígenas, contudo, indica que seu consumo, apesar de não poder ser considerado inteiramente seguro somente por este motivo, também não implica em efeitos tóxicos graves imediatos. Efeitos tóxicos agudos e reações alérgicas decorrentes do consumo de Stevia[®] também não foram evidenciados. Há estudos em animais que sugerem efeitos adversos no sistema reprodutor masculino, mas há necessidade de se investigar se há riscos plausíveis no caso de consumo por seres humanos em pequenas quantidades (KROGER *et al.*, 2006).

Há estudos que evidenciam efeitos toxicológicos consequentes do consumo de edulcorantes, porém a maioria reporta que os testes em animais utilizaram doses acima da IDA e mesmo alguns estudos conduzidos em humanos são questionáveis quando se observa o número de participantes ou a duração dos estudos. Em estudos nos quais o número de participantes é baixo, quaisquer observações podem na verdade corresponder apenas a uma população muito restrita de indivíduos. Os estudos de curta duração também costumam ser considerados limitados. É comum também não haver menção a ensaios em branco realizados ou de grupos controle apropriados em muitos casos, o que demonstra que as observações destes estudos podem ser tendenciosas. Além disso, há suficientes estudos em humanos que não evidenciam qualquer relação entre o consumo de edulcorantes e efeitos toxicológicos, o que justifica sua segurança de acordo com os órgãos internacionais mais relevantes, como o JECFA e a FDA.

10.3. Consumo por crianças e populações sensíveis

Em relação aos possíveis efeitos toxicológicos causados pelo consumo de edulcorantes, há de se convir que existam preocupações adicionais a respeito de populações específicas consideradas sensíveis, como, por exemplo, crianças, gestantes, lactantes, idosos, diabéticos ou portadores de alguma condição, síndrome ou doença específica, etc. É importante que existam estudos específicos considerando estes grupos populacionais.

Contudo, conduzir estes estudos em seres humanos esbarra em questões éticas delicadas. No caso de crianças é importante notar, por exemplo, que os valores de consumo de alimentos e bebidas – e, por sua vez, de aditivos edulcorantes ou quaisquer outras substâncias presentes nos alimentos e bebidas consumidos – por quilo de massa corporal são maiores (REHWICK *et al.*, 2006). Já no caso de diabéticos, por exemplo, é importante considerar que existe uma probabilidade maior de consumo de alimentos e bebidas contendo aditivos edulcorantes em substituição ao(s) açúcar(es) (WHITEHOUSE *et al.*, 2008).

Já existem disponíveis na literatura muitos estudos realizados em seres humanos que comprovam a segurança de edulcorantes, como, por exemplo, o aspartame, inclusive por populações específicas como crianças, idosos, diabéticos e indivíduos portadores do gene responsável pela fenilcetonúria, mas que não manifestam a doença. A sucralose também é considerada segura para consumo por diabéticos de acordo com estudos específicos realizados com indivíduos que fazem parte desta população. Ainda no caso de diabéticos, há estudos nos quais o consumo de edulcorantes não demonstrou aumentar a pré-disponibilidade desses pacientes a desenvolver, por exemplo, câncer de bexiga (KROGER *et al.*, 2006).

Uma revisão da literatura publicada em 2010 reuniu dezoito estudos realizados de acordo com diferentes metodologias aplicadas em crianças de 0 a 18 anos de idade, com durações variadas (algumas de até dez anos), especificamente sobre o consumo de edulcorantes e sua associação com efeitos metabólicos na saúde, como, por exemplo, o consumo de alimentos, alterações no peso, diabetes e outras síndromes metabólicas. Enquanto alguns dos estudos selecionados concluíram não haver diferenças significativas nos parâmetros observados, há estudos epidemiológicos que evidenciaram uma correlação entre o consumo de edulcorantes – principalmente por meio da ingestão de bebidas – e o aumento do IMC ou uma sensação de “não saciedade” seguida da vontade de consumir outros alimentos calóricos. Ainda assim, concluiu-se que há limitações para que se estabeleça uma relação de causalidade entre o aumento de peso, síndromes metabólicas e o consumo de edulcorantes, em especial porque uma das dificuldades reside no fato de que o consumo de edulcorantes pode ser, na verdade, um indicador de outras variáveis. No caso de indivíduos preocupados com relação a seu peso, a decisão de consumir tais substâncias pode ser uma estratégia para que se reduza o consumo calórico e, no caso de crianças, esta decisão é frequentemente tomada pelos pais. As evidências mais cientificamente relevantes são advindas de estudos controlados randomizados, os quais são escassos e não demonstraram uma associação entre o consumo de edulcorantes e o aumento de peso. Apesar de não haver um consenso, foi observada uma

tendência entre consumir edulcorantes entre as refeições e reduzir o consumo calórico total, mas aumentar o consumo de alimentos calóricos ao se consumir edulcorantes durante as refeições – tendência esta observada de maneira mais proeminente em crianças do que em adultos, apesar de haver muitas variáveis passíveis de adicionar algumas particularidades a cada caso. De maneira geral, a revisão concluiu que estudos futuros e em andamento são importantes para investigar as questões nas quais ainda existe muita controvérsia e, assim, elaborar estratégias para se lidar de maneira mais assertiva com as epidemias de obesidade e diabetes, além de facilitar o trabalho de profissionais da saúde nas recomendações para seus pacientes e permitir que consumidores façam escolhas mais bem informadas (BROWN *et al.*, 2010).

Outra revisão publicada em 2018 reuniu estudos sobre o consumo de edulcorantes por crianças e por mulheres grávidas, além de alguns estudos com animais filhotes ou animais em período gestacional. A preocupação acerca dos possíveis efeitos adversos na saúde e/ou uma correlação com casos de obesidade decorrente do consumo de edulcorantes por estas populações de fato requer atenção. Dentre os vários estudos de diferentes durações (12 semanas até 2 anos) reunidos abarcando crianças de diversas faixas etárias, alguns evidenciam uma correlação entre o consumo e obesidade, enquanto outros concluíram que não há associação entre estes fatores. A revisão também elencou cinco estudos sobre o consumo de edulcorantes por mulheres grávidas, mas três deles concluíram não haver associação entre o consumo de edulcorantes durante a gestação com o peso dos recém-nascidos. Uma observação importante é que há poucas evidências provenientes de países pobres ou emergentes e mesmo os estudos realizados em países ricos frequentemente possuem limitações. Alguns, por exemplo, fornecem dados que podem ser difíceis de serem interpretados e a grande maioria costuma avaliar apenas o consumo de bebidas adoçadas com aditivos edulcorantes – o que implica numa escassez de informação a respeito do consumo por meio de alimentos ou outras fontes. Há também poucos estudos distinguindo a exposição durante a gestação e após o parto (por meio da amamentação, por exemplo) e poucos que apresentam propostas de mecanismos de causalidade. Com isso, a conclusão é de que são necessários mais estudos bem elaborados para que estas questões sejam elucidadas e, sendo assim, a recomendação mais apropriada sugerida é a de que o consumo de aditivos edulcorantes por mulheres grávidas e por crianças seja limitado – assim como o consumo de açúcar(es) (ARCHIBALD *et al.*, 2018).

11. Considerações Finais

A cada dia surgem novas rotinas, novos empregos, novas maneiras de se viver e existe uma dificuldade praticamente individual em se encontrar um equilíbrio entre estas frequentes mudanças e a atenção dada à alimentação e aos estilos de vida considerados saudáveis (prática de atividades físicas, sono regular e cuidados com a saúde mental, por exemplo). Ao focar na alimentação, portanto, é importante perceber que atualmente ela não diz respeito somente a uma necessidade fisiológica, mas envolve também preocupações com o próprio peso (sejam elas meramente estéticas ou não), com a regulação do apetite, com a saúde bucal e outros aspectos relacionados também à saúde, etc. Todo esse conjunto de preocupações faz com que exista um desafio constante para oferecer alimentos que estejam de acordo com estas necessidades específicas de cada indivíduo.

Até o momento existe muita controvérsia e pouco consenso a respeito dos aditivos edulcorantes – enquanto de um lado defende-se sua segurança suportada por extensivos estudos realizados em animais e seres humanos, do outro se argumenta que estas substâncias podem potencialmente provocar efeitos adversos na saúde e que é necessária uma investigação maior. De fato, quanto mais houver estudos e informações disponíveis acerca desta classe de aditivos alimentares comprovando sua segurança para consumo, menos espaço se abre para uma espécie de “preconceito alimentar” com relação a alimentos que contenham estas substâncias e maior a pluralidade de opções que consumidores dispõem para variar a dieta, permitindo-se ocasionalmente indulgências sem uma preocupação adicional com as consequências de uma escolha em detrimento de outra.

Limitar-se a uma única forma de adoçamento, seja ela apenas por meio de aditivos edulcorantes ou apenas por meio de açúcar(es), significa restringir possibilidades. Em um mundo cada dia mais globalizado e no qual novas tendências surgem a cada momento, é importante estimular não apenas comportamentos menos radicalizados e mais livres de qualquer forma de discriminação, mas também uma ciência que atue de maneira a elucidar as questões que sustentam ou refutam esses comportamentos.

12. Bibliografia:

ANTON, S. D., MARTIN, C. K., HAN, H., COULON, S., et al – *Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels* – *Appetite* 55 (2010) 37-43.

ARCELLA, D., LE DONNE, C., PICCINELLI, R., LECLERCQ, C. – Arcella et al 2004 *Dietary estimated intake of intense sweeteners by Italian teenagers. Present levels and projections derived from the INRAN-RM-2001 food survey* – *Food and Chemical Toxicology* 42 (2004) 677–685.

ARCHIBALD, A.J., DOLINSKY, V.W., AZAD, M.B. – *Early-Life Exposure to Non-Nutritive Sweeteners and the Developmental Origins of Childhood Obesity: Global Evidence from Human and Rodent Studies*. *Nutrients* 2018, 10, 194

ARPE, H.J. – *Acesulfame-K, A New Noncaloric Sweetener* – *Health and Sugar Substitutes Proc. ERGOB Conf., Geneva 1978, pp.178-183 (Karger, Basel 1978)*.

AGER, D.J., PANTALEONE, D.P., HENDERSON, S.A., KATRITZKY, A.R., PRAKASH, I., WALTERS, D.E. – *Commercial, Synthetic Nonnutritive Sweeteners* - *Angewandte Chemie International Edition* 37 (1998) 1802-1817.

BAIRD, I. M., SHEPHARD, N. W., MERRITT, R. J., HILDICK-SMITH, G. - *Repeated Dose Study of Sucralose Tolerance in Human Subjects* - *Food and Chemical Toxicology* 38 (2000) 123-129.

BEAUCHAMP, G. K. – *Why do we like sweet taste - A bitter tale?* – *Physiology & Behavior*, Volume 164, Part B, Pages 432-437, 2016.

BERRIDGE, K. C. & KRINGELBACH, M. L. - *Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals* - *Psychopharmacology* (2008) 199:457–480.

BLUNDELL, J. E., HILL, A. J. – *Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite* – The Lancet, 327 (8489) (1986) 1092-1093.

BOWEN, W.H. – *Food Components and Caries* – Advances in Dental Research 8 – (1994) 215-220

BRANEN, A. L., DAVIDSON, P. M. et al – *Food Additives – Second Edition Revised and Expanded* – Marcel Dekker, Inc.: New York, 2002.

BRASIL. *Decreto nº 6.871, de 4 de junho de 2009. Regulamenta a Lei nº 8.918, de 14 de julho de 1994, que dispõe sobre a padronização, a classificação, o registro, a inspeção, a produção e a fiscalização de bebidas.* Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Decreto/D6871.htm>. Último acesso em: 23 de novembro de 2022.

BRASIL. *Decreto nº 8.592, de 16 de dezembro de 2015. Altera o Anexo ao Decreto nº 6.871, de 4 de junho de 2009, que regulamenta a Lei nº 8.918, de 14 de julho de 1994, que dispõe sobre a padronização, a classificação, o registro, a inspeção, a produção e a fiscalização de bebidas.* Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/decreto/d8592.htm>. Último acesso em 23 de novembro de 2022.

BRASIL. *Informe Técnico nº 17, de 19 de janeiro de 2006. Considerações sobre o Uso do Edulcorante Aspartame em Alimentos.* Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2774540&_101_type=content&_101_groupId=33916&_101_urlTitle=informe-tecnico-n-17-de-19-de-janeiro-de-2006&inheritRedirect=true>. Último acesso em 23 de novembro de 2022.

BRASIL. *Informe Técnico nº 40, de 2 de junho de 2009. Esclarecimentos sobre o uso do edulcorante ciclamato em alimentos.* Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher>

%2Fview_content&_101_assetEntryId=2775286&_101_type=content&_101_groupId=33916&_101_urlTitle=informe-tecnico-n-40-de-2-de-junho-de-2009&inheritRedirect=true >. Último acesso em 23 de novembro de.

BRASIL. *Informe Técnico nº 70, de 19 de janeiro de 2016. Esclarecimentos sobre a declaração de alegações de conteúdo para aditivos alimentares na rotulagem de alimentos e bebidas.* Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388729/Informe+T%C3%A9cnico+n%C2%BA+70%2C+de+19+de+janeiro+de+2016/a070fe43-0e4e-4581-b3a1-7b1051965575>>. Último acesso em 23 de novembro de 2022.

BRASIL. *Lei nº 8.918, de 14 de julho de 1994. Dispõe sobre a padronização, a classificação, o registro, a inspeção, a produção e a fiscalização de bebidas, autoriza a criação da Comissão Intersetorial de Bebidas e dá outras providências.* Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8918.htm>. Último acesso em 23 de novembro de 2022.

BRASIL - *Plano de Redução de Açúcares em Alimentos Industrializados.* Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/promocao-da-saude-e-da-alimentacao-adequada-e-saudavel/reducao-de-sodio-acucar-e-gordura-trans/materiais-de-apoio/plano_reducao_acucar_alimentos.pdf/view>. Último acesso em 7 de janeiro de 2023.

BRASIL. *Portaria nº 540, de 27 de outubro de 1997. Aprova o Regulamento Técnico: Aditivos Alimentares - definições, classificação e emprego.* Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/PORTARIA_540_1997.pdf/3c55fd22-d503-4570-a98b-30e63d85bdad>. Último acesso em 23 de novembro de 2022.

BRASIL. *Portaria nº 28, de 13 de janeiro de 1998. Aprova o uso de aditivos para alimentos com Informação Nutricional Complementar e Alimentos para Fins Especiais.* Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/Portaria%2Bn%C2%25BA%2B28%252C%2Bde%2B13%2Bde%2Bjaneiro%2Bde%2B1998.doc/b90c46ee-0807-45c9-aaee-0ae29a3917b6>>. Último acesso em 23 de novembro de 2022.

BRASIL. *Projeto de Lei nº 460, criado em 2006. Obriga os fabricantes de alimentos a especificarem, nas embalagens e rótulos de seus produtos, as quantidades de edulcorantes usados na sua formulação.* Disponível em: <<https://www.al.sp.gov.br/propositura/?id=665253>>. Último acesso em 23 de novembro de 2022.

BRASIL. *Resolução RDC nº 18, de 24 de março de 2008. Dispõe sobre o "Regulamento Técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos".* Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/Microsoft+Word+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+18%2C+de+24+de+mar%C3%A7o+de+2008.pdf/4b266cfd-28bc-4d60-a323-328337bfa70e>>. Último acesso em 23 de novembro de 2022.

BRASIL. *Resolução RDC nº 54, de 12 de novembro de 2012. Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Informação Nutricional Complementar.* Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/%2033880/2568070/rdc0054_12_11_2012.pdf/c5ac23fd-974e-4f2c-9fbc-48f7e0a31864>. Último acesso em 23 de novembro de 2022.

BRASIL – *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 727, de 1º de julho de 2022. Dispõe sobre a rotulagem dos alimentos embalados.* Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_727_2022_.pdf>. Último acesso em 7 de janeiro de 2023.

BRASIL. *Resolução RDC nº 271, de 22 de setembro de 2005. Aprova o "Regulamento Técnico para Açúcares e Produtos para Adoçar".* Disponível em: <<https://www.saude.rj.gov.br/comum/code/MostrarArquivo.php?C=MjE5NQ%2C%2C>>. Último acesso em 23 de novembro de 2022.

BROWN, R. J., DE BANATE, M. A., ROTHER, K.I.– *Artificial Sweeteners: A systematic review of metabolic effects in youth.* International Journal of Pediatric Obesity, 2010; 5: 305–312.

CAROCHO, M., MORALES, P., FERREIRA, I.C.F.R. – *Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come* – Food and Chemical Toxicology, 107 (2017) 302-317.

CHANG, S. S., COOK, J. M. - *Stability Studies of Stevioside and Rebaudioside A in Carbonated Beverages* - Journal of Agricultural and Food Chemistry, 31 (1983) 409-412.

CHATTOPADHYAY, S.; RAYCHAUDHURI, U.; CHAKRABORTY, R. – *Artificial sweeteners – a review* – J. Food Sci Technol 51(4): 611–621, 2014.

COULTATE, T. P. - *Food – The Chemistry of its Components – 5th Edition* – The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2009.

DALY, K., DARBY, A. C., SHIRAZI-BEECHEY, S.P. – *Low calorie sweeteners and gut microbiota* – Physiology & Behavior (2016).

DAMODARAN, S., PARKIN, K. L. - *Fennema's Food Chemistry 5th Edition* - Taylor & Francis Group: Boca Raton, 2017.

DE KONING, L., MALIK, V. S., RIMM, E. B., et al – *Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men* – The American Journal of Clinical Nutrition 2011; 93: 1321–7.

DE OLIVEIRA, D. N., DE MENEZES, M.& CATHARINO, R. R.–*Thermal degradation of sucralose: a combination of analytical methods to determine stability and chlorinated byproducts* – Nature - Scientific Reports 5 : 9598 (2015)

DEAN, J. A., LANGE, N. A. – *Lange's Handbook of Chemistry, 13th edn.* – McGraw-Hill Book Company: New York, 1985.

EDWARDS, C.H., ROSSI, M., CORPE, C.P., BUTTERWORTH, P.J., ELLIS, P.R. – *The role of sugars and sweeteners in food, diet and health: Alternatives for the future* – Trends in Food Science & Technology, 56 (2016): 158-166.

EFSA ANS PANEL (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), AGUILAR, F., CREBELLI, R., DI DOMENICO, A. et al – *Statement on the validity of the conclusions of a mouse carcinogenicity study on sucralose (E 955) performed by the Ramazzini Institute*. EFSA Journal 2017;15(5): 4784.

FANTINO, M., FANTINO, A., MATRAY, M., MISTRETTA, F. – *Beverages containing low energy sweeteners do not differ from water in their effects on appetite, energy intake and food choices in healthy, non-obese French adults* – Appetite 125 (2018) 557-565.

FAO JOINT - Food and Agriculture Organization of the United Nations – *Chemical risks and JECFA*. Disponível em <<https://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/en/>> (último acesso em 28 de junho de 2022).

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) - *Generally Recognized as Safe (GRAS)*. Disponível em: <<https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>>. Último acesso em 7 de janeiro de 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ) - *Toxicidade* - Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/virtual%20tour/hipertextos/up1/toxidade.html>>. Último acesso em 7 de janeiro de 2023.

GARDNER, C., WYLIE-ROSETT, J., GIDDING, S. S., et al – *Nonnutritive Sweeteners: Current Use and Health Perspectives - A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association* (2012).

GWAK, M-J., CHUNG, S-J., KIM, Y. J., LIM, C. S. – *Relative Sweetness and Sensory Characteristics of Bulk and Intense Sweeteners* – The Food Science and Biotechnology 21(3): 889-894 (2012)

HARPAZ, D., YEO, L.P., CECCHINI, F., KOON, T.H.P., KUSHMARO, TOK, A.I.Y., MARKS, R.S., ELTZOV, E. – *Measuring Artificial Sweeteners Toxicity Using a Bioluminescent Bacterial Panel* – Molecules (2018).

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION – *Diabetes Atlas 10th edition 2021*. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>>. Último acesso em 31 de maio de 2022.

INTERNATIONAL STEVIA COUNCIL – *Stevia Basics - Stevia Extraction - Discovery of the Sweetness*. Disponível em: <<http://www.internationalsteviacouncil.org/>>. Último acesso em 27 de abril de 2020.

INTERNATIONAL STEVIA COUNCIL – *Steviol glycosides – Extraction of steviol glycosides*. Disponível em: <<http://www.internationalsteviacouncil.org/>>. Último acesso em 27 de abril de 2020.

INTERNATIONAL SWEETENERS ASSOCIATION – *Technical Factsheets*. Disponível em: <<https://www.sweeteners.org/technical-factsheets>>. Último acesso em 01 de maio de 2020.

INTERNATIONAL SWEETENERS ASSOCIATION – *Regulatory food safety bodies confirm safety of low calorie sweeteners*. Disponível em: <<https://www.sweeteners.org/regulatory-food-safety-bodies-confirm-safety-of-low-calorie-sweeteners/>>. Último acesso em 24 de maio de 2022.

IPSOS - *Actions & Interventions for Weight Loss - 2021*. Disponível em: <<https://www.ipsos.com/sites/default/files/ct/news/documents/2021-01/actions-and-interventions-for-weight-loss.pdf>>. (Último acesso em 22 de novembro de 2022).

JOHNSTON, C. A., STEVENS, B., FOREYT, J. P. – *The Role of Low-calorie Sweeteners in Diabetes* – *European Endocrinology*, 2013; 9(2): 96–8.

JOINT WHO/FAO EXPERT CONSULTATION – *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases* – WHO technical report series 916: 2003.

KOYAMA, M.; YOSHIDA, K.; UCHIBORI, N.; WADA, I.; AKIYAMA, K.; SASAKI, T. – *Analysis of nine kinds of sweeteners in foods by LC/MS*. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2005, 46, 72–78.

KROGER, M.; MEISTER, K; KAVA, R. – *Low-calorie Sweeteners and Other Sugar Substitutes: A Review of the Safety Issues* – *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* Vol. 5, Institute of Food Technologists, 2006.

LETH, T., U. JENSEN, U., ANDERSEN, S.F., ANDERSEN, R. – *Estimated intake of intense sweeteners from non-alcoholic beverages in Denmark, 2005* – *Food Additives and Contaminants* Vol. 25, No. 6, (2008) 662–668

LIM, H-S., PARK, S-K., KWAK, I-S. *et al.* – *HPLC-MS/MS Analysis of 9 Artificial Sweeteners in Imported Foods* – *Food Sci. Biotechnol.* 22(S): 233-240 (2013)

LIPINSKI, G-WvR. – *The New Intense Sweetener Acesulfame K* – *Food Chemistry* 16 (1985) 259-269.

MATTES, R. D., POPKIN, B. M. – *Nonnutritive sweetener consumption in humans: Effects on appetite and food intake and their putative mechanisms* – *The American Journal of Clinical Nutrition* 89(1), (2009) 1-14.

MITCHELL, H. – *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology* – Blackwell Publishing Ltd: Oxford, 2006.

MOORADIAN, A.D., SMITH, M., TOKUDA, M. – *The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review* – *Clinical Nutrition ESPEN* 18 (2017) 1-8.

MURRAY , J.M., DELAHUNTY , C.M., BAXTER , I.A. – *Descriptive sensory analysis: past, present and future* – *Food Research International* 34 (2001) 461–471.

NETTLETON, J.E., REIMER, R.A., SHEARER, J. – *Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance?* – *Physiology & Behavior* (2016).

ORDEM DOS MÉDICOS DENTISTAS – *Cárie e dentisteria* – Disponível em: <<https://www.omd.pt/publico/carie-dentisteria>>. Último acesso em 6 de maio de 2020.

PELUCCHI, C., BOSETTI, C., NEGRI, E., MALVEZZI, M., LA VECCHIA, C. – *MechanismsofDisease: theepidemiologyofbladdercancer* – *Nature– ClinicalPractice – Urology* Vol 3 No 6, 2006 (327-340)

PIGGOTT , J. R., SIMPSON, S. J., WILLIAMS, S. A. R. – *Sensory analysis* – *International Journal of Food Science and Technology* 1998, 33, 7–18.

RENWICK, A.G. – *The intake of intense sweeteners – an update review* – *Food Additives and Contaminants* 2006; 23(4): 327–338.

RENWICK, A.G., MOLINARY, S. V. – *Sweet-taste receptors, low-energy sweeteners, glucose absorption and insulin release* – *British Journal of Nutrition* 104 (2010), 1415–1420.

RIOS-LEYVRAZ, M. & Jason MONTEZ, J. (WORLD HEALTH ORGANIZATION) - *Health effects of the use of non-sugar sweeteners: A systematic review and meta-analysis* - 2022.

ROMO-ROMO, A., AGUILAR-SALINAS, C. A., BRITO-CÓRDOVA, G. X. – *Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials* – *Plos One* (2016).

ROWE, C.R., SHESKEY. P.J. & OWEN, S.C. – *Handbook of Pharmaceutical Excipients – Fifth Edition* – Pharmaceutical Press: London, 2006.

SANYAOLU, A.O., MARINKOVIC, A., GOSSE, J., LIKAJ, L. et al – *Artificial sweeteners and their association with Diabetes: A review*

- Research Gate (2018).

SCHIFFMAN, S. S., SATTELY-MILLER, E. A., BISHAY, I. E.– *Time to maximum sweetness intensity of binary and ternary blends of sweeteners* – Food Quality and Preference 18 (2007) 405–415

SERDULA, M.K., MOKDAD, A.H., WILLIAMSON, D.F. – *Prevalence of Attempting Weight Loss and Strategies for Controlling Weight* – JAMA Vol 282, No. 14 (1999) 1353-1358.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES – *Diagnóstico e Tratamento*. Disponível em: <<https://diabetes.org.br/>>. Último acesso em 31 de maio de 2022.

SORENSEN, L. B., MOLLER, P., FLINT, A. et al - *Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: a review of studies on humans* - International Journal of Obesity (2003) 27, 1152–1166.

SREEBNY, L. M. – *Sugar availability, sugar consumption and dental caries*. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 1982, 10: 1-7

SUEZ, J., KOREM, T., ZEEVI, D., ZILBERMAN-SCHAPIRA, G. – *Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota* – Nature (2014).

SYLVETSKY, A.C., ROTHER, K.I. – *Trends in the consumption of low-calorie sweeteners* – Physiology & Behavior (2016).

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – *Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for Use in Food in the United States*. Disponível em: <<https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states>> (último acesso em 4 de julho de 2022).

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – *Overview of Food Ingredients, Additives & Colors - How Are Additives Approved for Use in Foods?*. Disponível em: <<https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/overview-food-ingredients-additives-colors#how>> (último acesso em 28 de junho de 2022).

VALENCIA, G. A. - *Natural Additives in Foods* - Springer Nature: Florianópolis, 2022.

WASIK, A., MCCOURT, J., BUCHGRABER, M. – *Simultaneous determination of nine intense sweeteners in foodstuffs by high performance liquid chromatography and evaporative light scattering detection – Development and single-laboratory validation* – Journal of Chromatography A 1157(2007) 187-196.

WHITEHOUSE, C.R., BOULLATA, J., MCCAULEY, L. A. – *The Potential Toxicity of Artificial Sweeteners* – American Association of Occupational Health Nurses Journal Vol. 56, No.6 (2008).

WORLD HEALTH ORGANIZATION – *A healthy lifestyle - WHO recommendations*. Disponível em: <<https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle--who-recommendations>> (último acesso em 13 de junho de 2022).

WORLD HEALTH ORGNIZATION – *Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*. Disponível em: <<https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/>> (último acesso em 4 de julho de 2022).

WORLD HEALTH ORGANIZATION – *Obesity and overweight*. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> (último acesso em 13 de junho de 2022).

WORLD HEALTH ORGNIZATION – *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food – Environmental Health Criteria 70* – Geneva, 1987.

WIET, S. G., BEYTS, P. K.– *Sensory Characteristics of Sucralose and other High Intensity Sweeteners* – Journal of food science – Volume 57, No. 4, (1992) 1014

YANG, D., CHEN, B. – *Simultaneous Determination of Nonnutritive Sweeteners in Foods by HPLC/ESI-MS* – Journal of Agricultural and Food Chemistry 57, 2009, p.3022.

ZYGLER, A., WASIK, A., NAMIES'NIK, J. – *Analytical methodologies for determination of artificial sweeteners in foodstuffs* – Trends in Analytical Chemistry Vol. 28, N°. 9, 2009.