

Edulcorantes artificiais: regulamentação no Brasil, implicações tecnológicas na produção de alimentos e na saúde

Artificial sweeteners: regulation, technological implications in food production and health

Juliana Alves Diniz ¹, Maisa Estefânia de Oliveira Pedreira ¹, Susan R. Moore ², Bruno Martins Dala-Paula ^{1*}

¹Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL/MG, Alfenas, MG, Brasil.

²Pesquisadora independente, GB, Reino Unido.

*bruno.paula@unifal-mg.edu.br

RESUMO

Os edulcorantes fornecem sabor doce aos alimentos, sendo utilizados para substituir a sacarose e diminuir o valor calórico. O acesulfame de potássio, aspartame, ciclamato de sódio, sacarina, sucralose e neotame são os edulcorantes artificiais regulamentados no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O consumo destes aditivos tem se tornado controverso em função de recentes evidências científicas questionando sua segurança e os desfechos acerca da perda de peso, disbiose da microbiota intestinal, resistência à insulina, diabetes e câncer. Ainda hoje, pouco se sabe sobre as consequências do seu consumo a longo prazo. Portanto o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sobre os edulcorantes artificiais regulamentados no Brasil, contextualizando seu marco regulamentar, as implicações tecnológicas referente à sua utilização e os efeitos à saúde. Considerando os desfechos controversos acerca do consumo de muitos edulcorantes artificiais e a longa data em que os respectivos níveis de ingestão diária aceitável foram publicados, o seu consumo não deveria ser incentivado, ficando restrito aos grupos populacionais que apresentem necessidade fisiológica ou metabólica para a substituição da sacarose. Ainda para estes casos, seria interessante a diversificação entre alimentos contendo os diferentes edulcorantes (ou de adoçantes de mesa), a fim de se amenizar possíveis efeitos crônicos à saúde. Novos estudos com metodologias mais robustas são necessários para embasar as revisões das avaliações de segurança de cada edulcorante artificial.

Palavras-chave: Aspartame. Adoçante artificial. Sacarina. Substitutos de açúcar.

ABSTRACT

Sweeteners provide a sweet taste to foods and are used to replace sucrose and reduce caloric value. Acesulfame potassium, aspartame, sodium cyclamate, saccharin, sucralose and neotame are the artificial sweeteners regulated in Brazil by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA). The consumption of these additives has become controversial due to recent scientific evidence questioning their safety and outcomes regarding weight loss, dysbiosis of the intestinal microbiota, insulin resistance, diabetes and cancer. Even today, little is known about the long-term consequences of their consumption. Therefore, this study aimed to carry out a review of artificial sweeteners regulated in Brazil, contextualizing their regulatory framework, the technological implications regarding their use and the effects on health. Considering the now controversial outcomes regarding the consumption of many artificial sweeteners, and the long period in which levels of acceptable daily intake have been in place, it is suggested their consumption should now not be encouraged, being restricted to population groups that have a risk-based physiological or metabolic need to replace sucrose. Also, for these cases, it would be important to differentiate between foods containing different sweeteners (or tabletop sweeteners), to alleviate possible chronic health effects. New studies with more robust and consistent methodologies are required to support the safety assessment reviews of each artificial sweetener.

Keywords: Aspartame. Artificial sweetener. Saccharin. Sugar substitutes.

INTRODUÇÃO

A obesidade é um grande e urgente desafio de saúde pública em todo o mundo. O aumento de sua prevalência, assim como de suas comorbidades deu destaque aos produtos com calorias reduzidas, principalmente relacionados à diminuição de açúcares. A associação do consumo aumentado de açúcares com doenças como as cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2 e obesidade já é bem estabelecida na literatura científica (Sylvetsky & Rother, 2018; SBD, 2019; Brasil, 2020).

A diabetes *mellitus* é uma das principais doenças crônicas, podendo ser definida como um conjunto de alterações metabólicas que acarretam níveis elevados sustentados de glicemia, em função da deficiência na produção de insulina ou de sua ação. A doença pode levar a complicações se não controlada, a exemplo do aumento do risco para doenças cardiovasculares, nos olhos, renais e neurológicas (Brasil, 2020). A sua terapia não farmacológica depende da modulação dietética, no sentido de se equilibrar a oferta de macronutrientes para a adequada manutenção do controle metabólico. Para tanto, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, a intervenção nutricional para controle e prevenção da diabetes *mellitus* inclui o ajuste do peso corpóreo para a classificação de eutrofia, o controle glicêmico de jejum e pós-prandial, a manutenção de valores pressóricos fora da faixa de risco e adequação do perfil lipídico (SBD, 2019). Recomenda-se também a redução do consumo de açúcares simples, alimentos ricos em carboidratos, como os cereais refinados, priorizando o consumo de alimentos integrais, fontes de fibras, além de evitar os alimentos ricos em gorduras saturadas e trans (Brasil, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu recomendações para que o consumo de sacarose não ultrapasse 10% da ingestão total de energia. A partir disso, as indústrias de alimentos vêm despendendo esforços na reformulação de seus produtos para reduzir o seu teor e fornecer produtos menos calóricos. Para tanto, uma das estratégias usada é a substituição de açúcares por edulcorantes artificiais (Sylvetsky & Rother, 2018).

O uso dos edulcorantes artificiais tem sido pauta de inúmeros debates, colocando em discussão o seu papel na saúde humana (Sylvetsky et al., 2017). Por um lado, pesquisas sugerem efeitos positivos e discretos na perda de peso e potencial ação na longevidade (Toews et al., 2019; Zhang et al., 2019; Nadolsky, 2021), enquanto outras sugerem aumento do risco de obesidade, diabetes, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e disbiose da microbiota intestinal (Swithers, 2013; Pepino, 2015; Chi et al., 2018; Romo-Romo et al., 2018). Entretanto, pouco ainda se sabe das consequências da utilização dessas substâncias a longo prazo, principalmente em crianças, ou de seus efeitos sinérgicos com outros aditivos (Sylvetsky et al., 2017).

O número de consumidores de alimentos *diet e light* está aumentando e o perfil dos consumidores vem sofrendo alterações. A procura por esses alimentos está cada vez mais frequente, não somente por indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial, diabetes ou obesos, mas principalmente por jovens. Os jovens são constantemente cercados de informações pela mídia, onde acabam sujeitos a acreditar em fórmulas com resultados milagrosos na busca do “corpo perfeito”. A incansável busca para se manter nos moldes corporais tem auxiliado de forma expressiva no aumento da procura e do consumo de alimentos *diet e light* (Marins, Araújo & Jacob, 2011).

Segundo boletim econômico da Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD) publicado em 2020, as importações de bebidas dietéticas e de baixas calorias, entre janeiro e setembro de 2020, totalizaram US\$ 60,4 milhões. Além disso, de acordo com o mesmo documento, foram selecionadas através da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), dados sobre o consumo mensal de alimentos e bebidas *diet e light*, levando em consideração a renda mensal. Foi constatado, portanto, que as classes com maior poder aquisitivo (A e B) são as que mais consomem alimentos para fins especiais (ABIAD, 2020).

Portanto o presente estudo tem como objetivo fazer uma revisão sobre os principais edulcorantes artificiais cuja utilização é regulamentada no Brasil, as implicações tecnológicas do seu uso na produção de alimentos e seus efeitos à saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa se caracteriza como uma revisão narrativa da literatura científica e de relatórios, resoluções e orientações nacionais e internacionais. Os descritores: “edulcorantes artificiais/ *artificial sweeteners*”, “adoçantes/ *sweeteners*”, “substitutos de açúcares/ *sugar substitutes*”, “propriedades tecnológicas/ *technology properties*”, “segurança/ *safety*”, “resolução/ *resolution*” e suas combinações foram pesquisados em diferentes bases de dados (SciElo, PubMed, Web of Science e Google Acadêmico). As publicações encontradas foram lidas e analisadas, de modo a possibilitar a construção de uma revisão narrativa acerca do objetivo previamente proposto. Referências citadas nas publicações identificadas foram buscadas, visando ampliar o desenvolvimento e discussão desta revisão narrativa da literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Regulamentação dos edulcorantes artificiais

No Brasil, até meados dos anos 80, os estabelecimentos responsáveis pela venda de produtos alimentícios dietéticos não eram as mercearias e supermercados, a exemplo dos dias atuais, mas sim as farmácias. Isto se deve à regulamentação da época, que os consideravam como drogas e não alimentos. Eram destinados às pessoas com prescrição médica, a exemplo daquelas com diagnóstico de diabetes *mellitus* que precisavam controlar a ingestão de sacarose e açúcares simples. Somente após o ano de 1988 o uso de produtos com edulcorantes foi expandido para a população de maneira geral e isso só se tornou possível com a mudança de seus registros. Esses produtos passaram a ser de responsabilidade da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos (DINA), ao invés da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos (DIMED), enquadrando-se, então, na classe de alimentos dietéticos (Portaria n. 25, 1988; Toledo & Ioshi, 1994; Zanini, 2010).

Em 1998 foi publicada a Portaria nº 29, de 13 de janeiro, que aprovou o regulamento técnico de alimentos para fins especiais. Esta portaria permitiu a utilização do termo “*diet*” em alimentos para dieta de ingestão controlada de açúcares, de carboidratos, além daqueles empregados para controle de peso. Esses alimentos são direcionados para indivíduos que possuem alguma condição específica de origem metabólica e/ou fisiológica, onde se fazem necessárias formulações modificadas que se adequem às suas necessidades dietéticas (Portaria n. 29, 1998). Para tanto, o emprego de aditivos alimentares geralmente é requerido (Nadolsky, 2021).

Segundo o *Codex Alimentarius* (1995), os aditivos são definidos como:

[...] qualquer substância que, como tal, não seja consumida normalmente como alimento, nem é usado como ingrediente básico em alimentos, tenha ou não valor nutricional, e cuja adição intencional aos alimentos para fins tecnológicos (incluindo organolépticos) em suas fases de fabricação, elaboração, preparação, tratamento, embalagem, embalagem, transporte ou armazenamento, é ou pode ser razoavelmente esperado que resulte (direta ou indiretamente) por si mesma ou seus subprodutos, em um componente ou elemento alimentar que afeta suas características (Codex Alimentarius, 1995).

No Brasil, os edulcorantes compreendem uma categoria de aditivos e são definidos como substâncias orgânicas, diferentes dos açúcares, que conferem gosto doce aos alimentos (Portaria n. 29, 1998). Essas substâncias são classificadas em: (I) Edulcorantes intensivos (ou não nutritivos) quando fornecem alto poder de doçura comparado ao açúcar, sem desempenhar outra função tecnológica no produto final e; (II) Edulcorante de corpo (ou nutritivos) quando fornecem energia e textura aos alimentos, apresentando valor calórico e poder de doçura “semelhante” ao do açúcar, e por isso, são empregados em maior quantidade nos alimentos, quando comparado aos edulcorantes intensivos (Codex Alimentarius, 1995; EFSA, 2019).

Jain e Grover (2015) dividem a categoria (I) edulcorantes intensivos em: (i) sintéticos e (ii) naturais. A categoria (II) edulcorantes nutritivos é subdividida pelos autores em (i) carboidratos, como a frutose, xarope de glicose, xarope de milho, dextrose e; (ii) polióis, como o sorbitol, maltitol, manitol, xilitol, lactitol e eritritol. Esta proposta de classificação dos edulcorantes, embora didática, não é oficialmente considerada pelo Codex Alimentarius.

No Brasil, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 18, de 24 de março de 2008, os edulcorantes artificiais permitidos em alimentos são: acessulfame de potássio, aspartame, ácido ciclâmico e seus sais de cálcio, potássio e sódio, sacarina, sucralose e neotame, enquanto os naturais são glicosídeos de esteviol, taumatina, sorbitol, xarope de sorbitol, D-sorbita, manitol, isomaltitol, maltitol, xarope de maltitol, lactitol, xilitol e eritritol. A referida RDC retifica trecho dos atos à época vigentes (Lei n.º 6437, de 20 de agosto de 1977 e RDC n.º 3, de 02 de janeiro de 2001), com as seguintes restrições:

1. Os edulcorantes somente devem ser utilizados nos alimentos em que se faz necessária a substituição parcial ou total do açúcar, a fim de atender o Regulamento Técnico que dispõe sobre as categorias de alimentos e bebidas a seguir:- para controle de peso;- para dietas com ingestão controlada de açúcares;- para dietas com restrição de açúcares;- com informação nutricional complementar, referente aos atributos "não contém açúcares", "sem adição de açúcares", "baixo em açúcares" ou "reduzido em açúcares" ou, ainda, referente aos atributos "baixo em valor energético" ou "reduzido em valor energético", quando é feita a substituição parcial ou total do açúcar.
2. Em atendimento a Regulamentos Técnicos específicos: a) Todos os alimentos e as bebidas contendo polióis deverão obedecer aos requisitos de rotulagem referentes a efeitos laxativos. b) Todos os alimentos e as bebidas contendo aspartame deverão obedecer aos requisitos de rotulagem referentes à presença do aminoácido fenilalanina, como informação necessária ao grupo populacional de fenilcetonúricos...
3. Os glicosídeos de esteviol devem atender às especificações de pureza estabelecidas pelo Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives - JECFA (Resolução n.º 18, 2008, pp. 1-2).

Os edulcorantes, assim como quaisquer outros aditivos alimentares, devem ter a utilização limitada para alguns alimentos, assim como o menor nível necessário para atingir o efeito desejado no produto, sendo o seu emprego em condições específicas. Para tanto, a níveis de Ingestão Diária Aceitável (IDA) devem ser respeitados. Além disso, é obrigatório que sejam realizadas avaliações toxicológicas para analisar seus efeitos a longo prazo e a interação entre os edulcorantes antes da aprovação (Portaria n. 540, 1997). Segundo o Guia de Aditivos Alimentares, da ANVISA, a IDA é definida como uma quantidade aproximada em miligramas por quilo de peso corporal (mg/Kg p.c.), que pode ser consumida de forma diária, por toda a vida, sem oferecer danos à saúde e que seja baseada nos conhecimentos científicos disponíveis da época (Brasil, 2015).

Baseada na classificação da JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), a ANVISA estipulou os valores IDA dos edulcorantes artificiais autorizados no Brasil, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1

Valores de ingestão diária aceitável (IDA) em mg/kg de peso corporal, para os edulcorantes artificiais permitidos para consumo no Brasil.

Edulcorante Artificial	IDA (mg/kg de peso corporal)
Acessulfame-k	15
Aspartame	40
Ciclamato	11
Sacarina	3,5
Sucralose	15
Neotame	2

Fonte: (RDC n° 18, de 24 de março de 2008).

Em 2011 foi publicada a RDC n.º 46 “sobre aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia para fórmulas infantis destinadas a lactentes e crianças de primeira infância” (Resolução n.º 46, 2011, p. 1). Esta RDC determinou em seu artigo 6º sobre a não aplicação do regulamento técnico específico de edulcorantes em alimentos, às fórmulas infantis (Resolução n. 46, 2011). A RDC n.º 160, de 6 de julho de 2017 dispôs sobre os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em fórmulas para nutrição enteral, revogando a RDC n.º 18/2008 para esta categoria especial de produtos (Resolução n. 160, 2017). Com a atualização do regulamento técnico de suplementos alimentares no Brasil, a RDC n.º 239, de 2018 estabeleceu os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso nos suplementos alimentares, incluindo os edulcorantes e seus limites permitidos (Resolução n. 239, 2018).

Implicações tecnológicas

De modo geral, os açúcares auxiliam nas características físicas, químicas e sensoriais dos produtos alimentícios a partir de sua capacidade de cristalização, higroscopicidade, formação de géis e soluções viscosas, por serem matérias-primas para a fermentação de micro-organismos, para reações de escurecimento não enzimático e apresentarem gosto doce (Santos, 2009; Cordeiro, Chagas & Dala-Paula, 2021; Dala-Paula & Kringel, 2021).

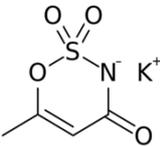
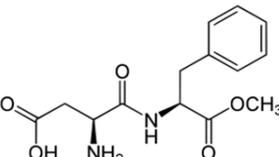
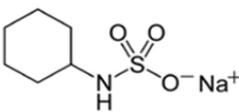
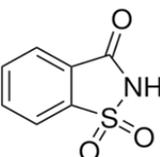
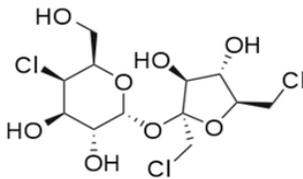
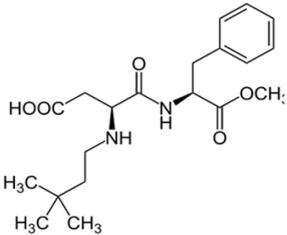
Está muito comum a prática de comercializar adoçantes que apresentem, em sua constituição, dois ou mais edulcorantes, sendo uma estratégia para os fabricantes que visam a potencializar seus pontos positivos e neutralizar os indesejáveis, principalmente o sabor residual (Torloni et al., 2007). A associação sacarina/ciclamato é bastante efetiva em relação às propriedades sensoriais, porém é necessário se atentar ao consumo por pacientes hipertensos, por possuírem sódio em sua composição (Andrade et al., 2017).

O quadro 1 apresenta, de forma sumarizada, algumas características dos edulcorantes artificiais permitidos em alimentos pela RDC n°18, de 24 de março de 2008.

Devido ao seu sabor residual amargo, o acessulfame de potássio geralmente é associado a outro adoçante, como a sucralose e aspartame. Não é metabolizado pelo organismo e, por isso, não fornece calorias (Chattopadhyay, Raychaudhuri & Chakraborty, 2011). Considerando sua estabilidade físico-química, é muito utilizado na culinária, podendo ser levado a cocção. Contudo o ideal é acrescentá-lo quando a preparação estiver pronta. Muito utilizado em refrigerantes, enlatados, adoçantes de mesa, pães, bolos, biscoitos, bebidas carbonatadas e alcoólicas por possuir longa vida de prateleira (Ul-Ain et al., 2016).

Quadro 1

Características sensoriais, químicas e físico-químicas dos edulcorantes artificiais permitidos em alimentos comercializados no Brasil (2022).

Edulcorante artificial (estrutura química)	Perfil sensorial	Características químicas e físico-químicas	Referência
<p>Acessulfame de potássio</p> 	<p>Potencial adoçante 200 vezes superior que a sacarose. Apresenta amargor residual e adstringência.</p>	<p>Altamente solúvel em água e estável ao calor. Estável em ampla faixa de pH e temperatura</p>	<p>Chattopadhyay, Raychaudhuri & Chakraborty, (2011)</p>
<p>Aspartame</p> 	<p>Gosto doce suave, 200 vezes superior à sacarose</p>	<p>Ligeiramente solúvel em água. Estável a temperaturas inferiores a 100 °C e por poucos segundos a 120-130 °C</p>	<p>Chattopadhyay et al. (2011); Abegaz et al. (2012)</p>
<p>Ciclamato de sódio</p> 	<p>Potencial adoçante 30-80 vezes maior que a sacarose. Apresenta amargor residual</p>	<p>Possui solubilidade em água e é estável em relação ao pH e a temperatura</p>	<p>Chattopadhyay et al. (2011); Carocho, Morales & Ferreira (2017)</p>
<p>Sacarina</p> 	<p>Potencial adoçante 300 vezes superior à sacarose. Amargor residual quando presente em teores elevados</p>	<p>Moderadamente solúvel em água. Estável em pH baixo e à pasteurização, porém inferior à estabilidade do aspartame</p>	<p>Carocho et al. (2017)</p>
<p>Sucralose</p> 	<p>Potencial adoçante de até 650 vezes superior à sacarose. Apresenta sabor agradável, com baixa interferência residual</p>	<p>Altamente solúvel em água, etanol e metanol. Estável ao aquecimento brando (< 119 °C), mas instável em temperaturas superiores</p>	<p>Chattopadhyay et al., 2011; Cadena et al. (2013); Dong et al. (2013)</p>
<p>Neotame</p> 	<p>Potencial adoçante de até 13.000 vezes superior à sacarose</p>	<p>Levemente solúvel em água e estável em altas temperaturas. O neotame seco é extremamente estável</p>	<p>Chattopadhyay et al. (2011)</p>

Fonte das fórmulas químicas: Wikipédia (2021).

O aspartame possui baixa caloria e é amplamente utilizado pela indústria alimentícia (Chattopadhyay et al., 2011), pode suportar o processamento térmico comumente utilizado em laticínios e sucos, a exemplo da pasteurização e da *Ultra High Temperature* (UHT). No entanto, o processamento térmico intenso e sustentado pode hidrolisar sua molécula, formando o dipeptídeo aspartilfenilalanina e metanol, que poderá ser novamente hidrolisado nos aminoácidos aspartato e fenilalanina. A ciclização do aspartame também pode ocorrer em condições de elevação extrema de temperatura com a formação de dicetopiperazina, limitando a sua aplicação em produtos secos (Abegaz et al., 2012). Em relação às suas características sensoriais, um estudo realizado por Rocha e Bolini (2015) analisou aspectos de vários tipos de edulcorantes acrescentados ao suco de maracujá. Foram selecionados 12 provadores treinados, onde foi observado que as amostras contendo aspartame e sucralose obtiveram a maior nota em relação ao sabor, impressão geral e textura. Além disso, foi destacado que essas amostras se assemelham à sacarose no aspecto sensorial.

O ciclamato de sódio é um adoçante artificial que também não fornece calorias (Carocho et al., 2017). Considerando seu perfil sensorial, geralmente é associado à sacarina para amenizar o amargor (Chattopadhyay et al., 2011). O ciclamato é usado com outros edulcorantes para melhorar seus aspectos tecnológicos e é muito comum em produtos do tipo *light* e adoçantes de mesa (Sargaço, Serra, Vasco, 2017).

A utilização da sacarina na forma de sal de cálcio ou sódio otimiza a sua solubilidade em água (Chattopadhyay et al., 2011). Sua utilização geralmente é associada ao aspartame e ciclamato, para otimizar o seu perfil sensorial. Está presente em alimentos como bebidas, doces e biscoitos e possui baixo custo para a indústria alimentícia. (Neacșu & Madar, 2014). Em relação aos seus aspectos sensoriais, destaca-se a associação positiva da sacarina com ciclamato.

Uma pesquisa reuniu 150 provadores não treinados para avaliar as características sensoriais de diferentes adoçantes isolados e associados em uma bebida de café. Como resultado a junção sacarina e ciclamato foi que mais se assemelhou com a amostra de sacarose em relação a doçura. Sendo assim, os autores destacaram que essa associação é interessante, uma vez que a sacarina possui grande potencial de doçura, mas apresenta sabor residual amargo/metálico e o ciclamato, tem menor poder de adoçar, contudo apresenta efeito positivo em mascarar o *off-flavor* da sacarina (Serbai et al., 2014).

Produzida por meio da sacarose por substituição dos três grupos hidroxilas por três moléculas de cloro, a sucralose não é metabolizada pelo organismo (não fornece calorias), sendo eliminada através das fezes e da urina (Chattopadhyay et al., 2011). Devido a sua origem é um dos adoçantes artificiais mais populares. Em função de sua estrutura química, há mudanças na doçura e na estabilidade, porém sem interferência sensorial, onde é possível manter o sabor doce semelhante ao da sacarose. Amplamente usada nos alimentos, principalmente em produtos de panificação, a sucralose pode sofrer degradação térmica (>250 °C), além de gerar componentes tóxicos (cloropropanols, dibenzo-*p*-dioxinas e dibenzofuranos). Sua instabilidade térmica pode trazer danos à saúde do indivíduo, especialmente quando se utiliza utensílios feitos com aço inoxidável ou aqueles que contenham níveis de oxidação (Al₂O₃, Fe₂O₃ e CuO) ao aquecer a sucralose (Dong et al., 2013).

O neotame, por sua vez, é obtido pela alquilação do aspartame (Chattopadhyay et al., 2011). Seu principal produto de degradação (neotame desesterificado) é formado em níveis baixos pela hidrólise do grupo éster metílico do neotame. Condições que envolvem temperatura e umidade mais altas resultam na formação de quantidades aumentadas de neotame desesterificado sem quantidades expressivas de outros componentes de degradação. Sendo assim, o neotame mantém um equilíbrio material mesmo em condições adversas. Produtos que possuem dextrose, maltodextrina e neotame são estáveis quando armazenados por longos períodos em condições de armazenamento com temperatura ambiente e umidade controlada (Mayhew et al., 2012). Um estudo analisou a estabilidade do neotame e do aspartame em leite pasteurizado e esterilizado. Como resultado, foi constatado que durante a pasteurização (90 °C por 20 min) houve perda de 8% do neotame e 40% do aspartame. No processo de estocagem, entre 4 e 7 °C, por sete dias, o neotame apresentou 4% de perda e o aspartame 15% em relação a quantidade de açúcares. Por fim, na esterilização a 121 °C por 15 minutos o neotame

se manteve intacto durante o processo, enquanto o aspartame foi completamente perdido (Kumari et al., 2016).

Edulcorantes artificiais e saúde

Os casos de doenças crônicas como diabetes, hipertensão, cardiopatias e obesidade vêm crescendo de forma exponencial no Brasil e no mundo (ABESO, 2016). A indústria de alimentos, por sua vez, tenta acompanhar as demandas por meio do desenvolvimento de produtos alimentícios para fins especiais. Contudo, é preciso se atentar aos efeitos à saúde e à longevidade humana proporcionados pelos edulcorantes, comumente utilizados nos alimentos destinados à perda de peso ou controle/restrição de açúcares (Sylvetsky et al., 2017).

Estudos de corte correlacionam o ganho de peso com a utilização de adoçantes artificiais. Dentre eles, um estudo realizado com 3.682 adultos durante 8 anos, apontou que o consumo de quantidade superior a 21 porções de bebidas adoçadas artificialmente por semana, dobrou o risco de obesidade e sobrepeso, mostrando relação positiva na dose-resposta entre o ganho de peso e o consumo de bebidas com edulcorante artificiais a longo prazo (Fowler et al., 2012).

Mooradian, Smith e Tokuda (2017) demonstraram em sua revisão que os edulcorantes artificiais podem alterar o comportamento alimentar, uma vez que a procura por alimentos pode aumentar. Segundo os autores, os adoçantes artificiais estimulam a compulsão por doces e causam dependência do açúcar em outros alimentos. Edulcorantes como aspartame, acessulfame de potássio e sacarina podem estar relacionados com o aumento da motivação para comer (Anton et al., 2010). A suplementação de sacarina em ratos, por exemplo, aumentou de forma expressiva o ganho de peso e o consumo total de energia (Feijó et al., 2013).

Kim, Keogh e Clifton (2020) desenvolveram uma pesquisa clínica, cruzada e randomizada, com 39 participantes homens e mulheres, com idade entre 18 e 75 anos, sem diagnóstico de diabetes tipo 2, incluindo indivíduos com peso adequado, sobrepeso e obesidade (IMC entre 18-45 Kg/m²). Os participantes consumiram 0,6 L/dia de uma bebida adoçada artificialmente com 211 mg/L de acessulfame de potássio e 144 mg/L de aspartame (aproximadamente 5-6% da IDA dos edulcorantes) ou água mineral por 2 semanas, com intervalo de 4 semanas entre a troca dos tratamentos para reversão de possíveis alterações na microbiota intestinal. Os autores não encontraram diferença significativa nos teores séricos de glicose, insulina e sensibilidade à insulina durante as duas semanas da realização da pesquisa, indicando possível segurança do consumo dos adoçantes por um curto período.

Bonnet et al. (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e cruzado, em que avaliaram os efeitos do consumo de uma bebida carbonatada adoçada artificialmente com aspartame e acessulfame de potássio, na sensibilidade e secreção à insulina e glicemia em adultos não diabéticos. 50 indivíduos participaram da pesquisa, sendo 22 homens e 28 mulheres, com idade média de 31,1±10,3 anos, IMC médio de 24,7±3,2 kg/m², sendo 28 deles classificados como “não sobrepeso” (IMC <25 kg/m²) e 22 “com sobrepeso” (IMC >25 kg/m²). Nenhum deles tinha o hábito de consumir adoçantes de alta intensidade. Os participantes foram randomizados 1:1 e submetidos a dois tratamentos ao longo de 12 semanas, sendo eles: (i) consumo de duas porções (330 mL cada) de uma bebida carbonatada contendo 129 mg de aspartame e 13 mg de acessulfame de potássio; (ii) consumo de duas porções de uma bebida carbonatada sem calorias e sem adição de açúcar ou outro edulcorante.

Após o término das 12 semanas, foi realizado um intervalo de 4 semanas antes da troca dos tratamentos. Os participantes não apresentaram diferença no peso corporal, hábitos alimentares e realização de atividade física. Além disso, não houve diferença entre a sensibilidade à insulina e no índice de secreção de insulina entre as duas intervenções. Os autores concluíram que o consumo diário de 2 latas de uma bebida artificialmente adoçada contendo aspartame e acessulfame de potássio por 12 semanas não apresentou efeito nos parâmetros avaliados em adultos não diabéticos.

Esta pesquisa, por sua vez, investigou um período superior ao tempo de intervenção estudado por Kim, Keogh e Clifton (2020).

O aspartame, por ter o aminoácido fenilalanina na sua composição, é contraindicado para portadores da fenilcetonúria, uma vez que é uma doença que impede que os indivíduos façam a conversão da fenilalanina em tirosina. A fenilalanina, por sua vez, acumula-se no cérebro ocasionando sintomas neurológicos graves. No entanto, foram 74% de 206 participantes de uma pesquisa com indivíduos diagnosticados com fenilcetonúria ou os seus pais, responderam já ter consumido alimentos ou bebidas, por engano ou acidentalmente, contendo aspartame.

As principais justificativas apontadas pelo estudo, incluíram: (i) a mudança na formulação dos produtos; (ii) a impossibilidade de conferência da lista de ingredientes em bebidas comercializadas em restaurantes ou em máquinas de venda e; (iii) escolha de produtos errados na prateleira do supermercado. Os autores destacam a dificuldade de aderir a uma dieta para pacientes com fenilcetonúria, quando nem todos os ingredientes de um produto são claramente declarados nos rótulos ou no ponto de compra. Além disso, sugerem que os fabricantes considerem a utilização de edulcorantes alternativos, como opção aos pacientes de fenilcetonúria (Newbould et al., 2021).

Há anos, o uso do aspartame vem sendo questionado, devido ao provável potencial carcinogênico do metanol presente na sua formulação (Chattopadhyay et al., 2011). Além disso, há evidências na literatura científica do potencial comprometimento do sistema digestório, pela inibição indireta da enzima fosfatase alcalina intestinal, por meio dos subprodutos da fenilalanina, obtida pelo aspartame (Gul et al., 2017). Uma revisão de literatura reforçou que a longo prazo ou em altas doses, o aspartame pode levar a efeitos adversos para a saúde, incluindo lesão renal, principalmente em indivíduos que possuem a diabetes *mellitus*, praticam exercícios intensos com alta produção de radicais livres ou que possuem idade avançada (Ardalan et al., 2017).

Um estudo experimental com ratos Wistar, cujo grupo teste recebeu diariamente 2 mL de aspartame por 100 g por via orogástrica, durante 21 dias, resultou em aumento de peso e da ingestão calórica comparado ao grupo controle (que recebeu água ao invés do aspartame). Contudo, nenhum dos dois grupos apresentou alteração nos níveis de glicose sanguíneos (Silva et al., 2016).

Evidências recentes apontam que a exposição ao aspartame aumenta significativamente o número de células-tronco cancerosas, em uma cultura de células de adenocarcinoma pancreático (PANC-1), enquanto o elevado teor de glicose não desempenhe este efeito. Além disso, a exposição ao aspartame foi responsável pelo aumento de invasão e migração de células cancerosas (Gezginci-Oktayoglu et al., 2021). Os autores destacam que o aspartame não apresentou efeito tumorigênico na cultura de células, mas pode potencializar a evolução de um tumor já existente. É importante a ponderação de que a pesquisa mencionada foi desenvolvida com culturas de células, havendo necessidade de outros estudos em modelo experimental *in vivo*.

Uma pesquisa com cultura de osteoblastos, avaliou a exposição das células ao ciclamato de sódio nas concentrações 0,02 μM , 0,04 μM , 0,06 μM , 0,08 μM e 0,10 μM . O estudo demonstrou que a partir de 0,06 μM de ciclamato de sódio já pode se observar efeito deletério ao tecido ósseo. Os autores concluíram que o edulcorante pode afetar o microfilamento e os microtúbulos dos osteoblastos, além de diminuir sua mineralização e o níveis de íon cálcio.

Esse resultado sugere que ciclamato de sódio possa agir inibindo a diferenciação e proliferação dos osteoblastos em culturas de células *in vitro*. É importante considerar que o experimento foi realizado com uma cultura de células, sendo a exposição do edulcorante realizada diretamente sobre elas. Apesar destas considerações, a pesquisa realizada poderá impulsionar futuros estudos com modelos animais para a melhor compreensão dos desfechos encontrados em *in vitro* (Chen et al., 2019).

Zhang et al. (2019) avaliaram os efeitos da ingestão de sacarina, ciclamato de sódio e acessulfame de potássio nos parâmetros associados ao envelhecimento, como deposição de lipofuscina intestinal, tempo de vida, locomoção, ingestão alimentar e deposição intestinal de lipídios em um modelo de estudo animal com *Caenorhabditis elegans*. A utilização deste nematoide é considerado um modelo adequado para se avaliar a toxicidade de químicos exógenos, incluindo os efeitos gerontogênicos e o impacto de compostos alimentares no metabolismo de doenças. Cerca de 100 larvas do tipo selvagem L1 foram divididas e expostas durante todo o seu período de vida a 0,

0,03, 0,1, 0,3, 1 e 10 mg/mL de um dos três edulcorantes estudados. *C. elegans* exposto a 10 mg/mL de glicose desde o primeiro dia adulto foi usado como controle positivo. Os tratamentos com ciclamato de sódio e acessulfame de potássio em concentrações abaixo do limite máximo permitido na China, país de realização da pesquisa (650 e 300 mg/kg em bebidas e 8.000 e 4.000 mg/kg para alimentos, respectivamente) não apresentaram efeitos adversos nos parâmetros estudados.

A sacarina, por sua vez, demonstrou potencial efeito gerontogênico, uma vez que encurtou o período de vida do nematoide. Contudo, o ciclamato de potássio aumentou a sua longevidade e o acessulfame de potássio diminuiu a deposição de lipofuscina intestinal, indicando potenciais efeito antienvhecimento. Apesar da pesquisa ter sido realizada com modelo animal em nematoides, os resultados fomentam o desenvolvimento de futuras investigações acerca do potencial efeito protetor do ciclamato de sódio e do acessulfame de potássio na longevidade.

Um estudo translacional, envolvendo um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo e uma pesquisa experimental com camundongos, teve como objetivo investigar o efeito da suplementação em alta dose de sacarina na microbiota intestinal e intolerância à glicose. O ensaio clínico contou com a participação de 50 voluntários que foram randomizados em quatro grupos que receberam os seguintes tratamentos: placebo, sacarina, lactisol e sacarina com lactisol. As doses foram divididas em cápsulas, administradas duas vezes ao dia para atingir a IDA máxima de cada edulcorante artificial, sendo administrado 1000 mg/dia de placebo, 400 mg/dia de sacarina sódica, 670 mg/dia de lactisol e 400 mg/dia de sacarina sódica + 670 mg de lactisol por 2 semanas.

A pesquisa experimental foi realizada durante 10 semanas, a partir da oferta de (i) água potável pura ou (ii) acrescida da sacarina em alta dose, o equivalente a 4 vezes a IDA para humanos, ajustado para a área de superfície corporal do camundongo em água potável. Os autores não observaram alterações na glicemia e nos teores de insulina tanto em humanos quanto nos camundongos em nenhuma das intervenções testadas. A pesquisa reforçou que o consumo de sacarina a curto prazo, nos níveis máximos aceitáveis não é suficiente para alterar a microbiota intestinal ou induzir a intolerância à glicose em humanos e camundongos saudáveis (Serrano et al., 2021).

Leibowitz et al. (2018) também analisaram a relação da sacarina com a saúde. Os autores compararam os efeitos metabólicos da sacarina em relação a frutose em ratos machos. Foram utilizados 30 ratos, divididos em 3 grupos, sendo eles: (i) alimentados com ração regular (grupo controle), (ii) ração regular com sacarina (0,1 mg / mL) colocada em sua água de beber ou (iii) dieta rica em frutose. A dieta padrão foi constituída em 44,2% de carboidratos, 18,6% de proteína, 6,2% de gordura, 18,2% de fibras, 5,3% de cinzas e uma mistura padrão de vitaminas e minerais.

Em contrapartida, a dieta rica em frutose era composta por 60% de frutose, 21% de proteína, 5% de gordura e uma mistura padrão de vitaminas e minerais. Em relação aos parâmetros metabólicos ambos os grupos ganharam peso corporal na mesma proporção. Contudo, o grupo de ratos alimentados somente com sacarina, demonstrou aumento da glicose sanguínea em jejum, porém sem nenhuma característica de síndrome metabólica. Os efeitos da sacarina nas alterações de gordura no fígado demonstraram que os ratos alimentados com a dieta rica em frutose exibiram fígados mais pesados e esteatose em relação aos outros grupos. Sendo assim, os autores concluíram que o consumo de sacarina é seguro, uma vez que não houve características de síndrome metabólica e alterações hepáticas.

Em relação ao controle da glicemia, um ensaio clínico randomizado, controlado com placebo e pareado (48 voluntários divididos em dois grupos) realizado por Grotz et al. (2017) demonstrou evidências de que sucralose pode ser um edulcorante seguro para uso humano, uma vez que ela não exerceu efeitos negativos no controle da glicemia. Nesse estudo, os pesquisadores realizaram testes comparativos durante 12 semanas entre indivíduos saudáveis que consumiram aproximadamente 333,3 mg de sucralose encapsulada três vezes ao dia e o grupo controle que recebeu o placebo. Como resultado, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de glicemia e insulinemia em repouso, incluindo HbA1c, glicemia em jejum e pós-prandial e peptídeo-C entre os dois grupos.

No entanto, existem relatos controversos na literatura acerca dos efeitos da sucralose. Em um estudo clínico, randomizado, duplo-cego cruzado, controlado com placebo, foram 15 participantes

(11 mulheres e 4 homens, com média de idade de $31,9 \pm 10$ anos e IMC médio de $23,1 \pm 3$ kg/m²) que consumiram diariamente uma cápsula contendo 200 mg de sucralose (aproximadamente 19% da IDA para um indivíduo de 70 kg). Os autores verificaram redução da sensibilidade da insulina e redução da resposta aguda à insulina, sugerindo que este edulcorante não seja metabolicamente inativo, uma vez que afetou a resposta à insulina (Lertrit et al., 2018). Esta pesquisa coloca em dúvida a indicação de segurança do consumo de alimentos contendo sucralose, mesmo dentro da IDA atualmente estabelecida.

É importante destacar que a pesquisa realizada por Grotz et al. (2017) envolveu maior número de participantes, mas não avaliou o seu consumo dietético e não adotou o delineamento cruzado, o que minimizaria possíveis diferenças entre os dois grupos de participantes. Apesar da menor amostragem, Lertrit et al. (2018) monitoraram o consumo nutricional dos participantes pela aplicação de recordatório alimentar de 24 h e optaram por um delineamento metodológico mais robusto, visando reduzir vieses que não foram controlados por Grotz et al. (2017). Dessa forma, ainda se faz necessária a realização de pesquisas que avaliem o efeito do consumo prolongado da sucralose na glicemia, sensibilidade da insulina e resposta aguda à insulina.

Qian et al. (2020) investigaram o papel da sucralose na tolerância à glicose e na expressão de receptores de sabor doce por meio de um modelo animal com ratos alimentados com uma dieta rica em lipídios. Os autores verificaram que a suplementação ao longo de 4 semanas com sucralose reduziu a glicemia em ratos obesos. Como conclusão, os autores reforçaram que diferentes concentrações de sucralose podem apresentar efeitos diferentes no metabolismo da glicose em ratos. A partir disso, sugerem o desenvolvimento de outros estudos, a fim de que um valor ótimo de IDA seja selecionado, a fim de contribuir com o metabolismo da glicose em pacientes obesos. Sendo assim, se faz necessário mais estudos para estabelecer uma ingestão diária aceitável que seja favorável para pacientes obesos.

Ahmad, Friel e Mackay (2020) também investigaram os efeitos da sucralose nos níveis de glicose, a partir de um ensaio clínico. Neste estudo realizado com 17 voluntários saudáveis, que foram acompanhados por dois períodos com duração de duas semanas cada, intervalados por um período de *washout* de 4 semanas. Os participantes foram instruídos a manter seu consumo regular e habitual de água e dieta. Além disso, eles foram selecionados aleatoriamente para os grupos de estudo, onde os tratamentos consistiam no consumo diário de uma entre duas bebidas contendo aspartame ou sucralose na proporção de 14% e 20% da IDA, respectivamente. As doses utilizadas neste estudo foram semelhantes às quantidades de aspartame ou sucralose presentes em aproximadamente 3 latas de refrigerante diet (lata de 355 ml). Como resultado, os pesquisadores demonstraram que o consumo de sucralose ou aspartame, com doses de ingestão diárias altas, mas que se assemelham a realidade por 2 semanas, não demonstraram efeitos adversos sobre a insulina, glicose e a leptina nos voluntários dos estudos.

Chi et al. (2018) relataram os efeitos do neotame na microbiota intestinal de camundongos. O estudo foi realizado com 10 animais que foram distribuídos aleatoriamente entre o grupo controle e a intervenção com neotame. O grupo controle recebeu água potável e o grupo tratado com o neotame recebeu água contendo neotame por meio de gavagem. A dose administrada foi de 0,75 mg/kg de peso corporal por dia durante 4 semanas. Essa dose equivale 2,5 vezes a ingestão diária recomendada para humanos que é de 0,3 mg/kg de peso corporal/dia estabelecido pelo FDA nos Estados Unidos.

O consumo de neotame diminuiu a população de Firmicutes, enquanto aumentou a de Bacteroidetes. Houve também mudanças nos perfis metabólicos, uma vez que ácidos graxos, lipídios e colesterol foram encontrados em maiores teores nas fezes e ácido málico e glicérico foram expressivamente reduzidos quando comparados com o grupo controle. Sendo assim, os autores destacaram que houve efeitos negativos entre o consumo de neotame e microbiota intestinal em camundongos, uma vez que induziu disbiose na microbiota intestinal dos camundongos.

Considerando o avanço das pesquisas científicas, assim como as controversas evidências disponíveis na literatura científica acerca da segurança dos edulcorantes, é urgente a realização de novas avaliações de suas IDA. Ainda hoje, a OMS recomenda a adoção de valores de IDA

determinadas em 1990 para o acessulfame de potássio, 1982 para o ciclamato de sódio, 2006 para a sacarina e 1990 para a sucralose. Apenas o aspartame teve uma revisão mais recentemente, em 2016, onde sua IDA definida em 1981 foi mantida (40 mg/kg de peso corpóreo) (FAO/WHO, 2022).

CONCLUSÃO

Com o intuito de diminuir o consumo de sacarose e promover a perda de peso, devido ao aumento dos casos de diabetes e de obesidade, a procura por produtos com substitutos de sacarose aumentou. Embora os edulcorantes artificiais sejam uma ferramenta para a substituição da sacarose, o seu consumo é controverso devido aos relatos disponíveis na literatura científica ao longo dos últimos anos. Além disso, ainda há carência de informação sobre o efeito da ingestão de edulcorantes artificiais à saúde humana a longo prazo, a exemplo dos desfechos: disbiose da microbiota intestinal, ganho de peso, hipertensão, resistência insulínica, diabetes e câncer.

O consumo de alimentos contendo edulcorantes artificiais não deveria ser incentivado, ficando restrito aos grupos populacionais que apresentem necessidades fisiológicas ou metabólicas para a substituição da sacarose. Além disso, existe a necessidade da realização de novos estudos com metodologias mais robustas, a fim de embasar as revisões das avaliações de segurança de cada edulcorante. A mobilização da comunidade científica e de profissionais da área da saúde poderá ser necessário a fim de pressionar as autoridades competentes a revisarem as avaliações de segurança dos edulcorantes artificiais.

AGRADECIMENTOS

À Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

A tradução do artigo foi realizada pela Dra. Susan R. Moore, uma pesquisadora independente no Reino Unido, que trabalhou com os autores brasileiros em outro projeto.

REFERÊNCIAS

- Abegaz, E. G., Mayhew, D. A., Butchko, H. H., Stargel, W. W., Comer, C. P., & Andress, S. E. (2012). Aspartame. In: Nabors, L. O'B. *Alternative Sweeteners* (4 ed. revised and expanded, pp. 1-10). New York: Marcel Dekker.
- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. (2016). *Diretrizes brasileiras de obesidade 2016/ABESO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica* (4 ed., p. 188). São Paulo, SP: ABESO.
- Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres. (2020). *Boletim econômico*. 16.^a ed. Brasil: De 2020 Elaboração: Websetorial Consultoria Econômica.
- Ahmad, S. Y., Friel, J., & Mackay, D. (2020). The effects of non-nutritive artificial sweeteners, aspartame and sucralose, on the gut microbiome in healthy adults: secondary outcomes of a randomized double-blinded crossover clinical trial. *Nutrients*, 12(11), 3408. doi: 10.3390/nu12113408
- Andrade, F. P. de., Jr., Alves, T. W. B., Formiga, T. C. da S., & Menezes, M. E. da S. (2017). Utilização e associação de alguns edulcorantes artificiais e sua influência na aceitabilidade de alimentos – uma revisão. *Educação, Ciência e Saúde*, 3(2), pp. 65-85.

- Anton, S. D., Martin, C. K., Han, H., Coulon, S., Cefalu, W. T., Geiselman, P., & Williamson, D. A. (2010). Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*, *55*(1), pp. 37-43. doi: dx.doi.org/10.1016/j.appet.2010.03.009.
- Ardalan, M. R., Tabibi, H., Attari, V. E., & Mahdavi, A. M. (2017). Nephrotoxic effect of aspartame as an artificial sweetener: a brief review. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, *11*(5), pp. 339-343.
- Bonnet, F., Tavenard, A., Esvan, M., Laviolle, B., Vitard, M., Lopicard, E. M., & Lainé, F. (2018). Consumption of a carbonated beverage with high-intensity sweeteners has no effect on insulin sensitivity and secretion in nondiabetic adults. *The Journal of Nutrition*, *16*(8), pp. 1293-1299. doi: 10.1093/jn/nxy100
- Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2015). *Guia de procedimentos para pedidos de inclusão e extensão de uso de aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia de fabricação na legislação brasileira*. (2 ed.). Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. (2020). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do diabetes melito tipo 2*. (113 p.) Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- Cadena, R. R., Cruz, A. G., Rollim Netto, R., Castro, W. F., Faria, J. de A. F., & Bolini, H. M. A. (2013). Sensory profile and physicochemical characteristics of mango nectar sweetened with high intensity sweeteners throughout storage time. *Food Research International*, *54*(2), pp. 1670-1679. doi: 10.1016/j.foodres.2013.10.012
- Carocho, M., Morales, P., & Ferreira, I. C. F. R. (2017). Sweeteners as food additives in the XXI century: a review of what is known, and what is to come. *Food and Chemical Toxicology*, *107*, pp. 302-317.
- Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U., & Chakraborty, R. (2011). Artificial sweeteners – a review. *Journal of Food Science and Technology*, *51*(4), pp. 611-621. doi: dx.doi.org/10.1007/s13197-011-0571-1
- Chen, Z., Chen, G. M., Zhang, K. Z. P., Ren, X., & Mei, X. (2019). Toxicity of food sweetener-sodium cyclamate on osteoblasts cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *508*(2), pp. 507-511. doi: dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.11.172
- Chi, L., Bian, X., Gao, B., Tu, P., Lai, Y., Ru, H., & Lu, K. (2018). Effects of the artificial sweetener neotame on the gut microbiome and fecal metabolites in mice. *Molecules*, *27*(2), pp. 1-11. doi: 10.3390/molecules23020367
- Codex Alimentarius, Committee CAC-JFW. (1995). *Norma general para los aditivos alimentarios CODEX STAN 192-1995*.
- Cordeiro, M. M., Chagas, T. A. B., & Dala-Paula, B. M. (2021). Polióis como substitutos à sacarose: obtenção, características químicas e implicações à saúde. *Exatas Online*, *12*(2), pp. 11-26.

- Dala-Paula, B. M., & Kringel, D. H. (2021). Carboidratos. In: Dala-Paula, B. M. [Orgs.]. *Química & Bioquímica de Alimentos*, (1.^a ed., pp. 30-67). Alfenas, Minas Gerais: Editora Universidade Federal de Alfenas.
- Decreto de Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977. Ministério da Casa Civil. *Das Infrações E Penalidades*. Diário da República 1977.
- Dong, S., Liu, G., Hu, J., & Zheng, M. (2013). Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans formed from sucralose at high temperatures. *Scientific Reports*, 3(1). doi: dx.doi.org/10.1038%2Fsrep02946
- European Food Safety Authority. (2019). Sweeteners.
- Food and Agriculture Organization. World Health Organization. Codex Alimentarius Commission. (1985). *Codex guidelines on nutrition labeling*. CAC/GL2- 1985. Rome.
- Food Standards. Codex Alimentarius. (2022). GSFA Online – Food additive details.
- Feijó, F. de M., Ballard, C. R., Foletto, K. C., Batista, B. A. M., Neves, A. M., Ribeiro, M. F. M., & Bertoluci, M. C. (2013). Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite*, 60(1), pp. 203-207. doi: dx.doi.org/10.1016/j.appet.2012.10.009
- Fowler, S. P., Williams, K., Resendez, R. G., Junt, K. J., Hazuda, H. P., & Stern, M. P. (2012). Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity*, 16(8), pp. 1894-1900. doi: dx.doi.org/10.1038/oby.2008.284
- Gezginci-Oktayoglu, S., Ercin, M., Sancar, S., Celik, E., Koyuturk, M., Bokent, S., & Bokent, S. (2021). Aspartame induces cancer stem cell enrichment through p21, NICD and GLI1 in human PANC-1 pancreas adenocarcinoma cells. *Food and Chemical Toxicology*, 153(112264), pp. 1-13. doi: 10.1016/j.fct.2021.112264
- Grotz, V. L., Pi-Sunyer, X., Porte, D., Jr., Roberts, A., & Trout, J. R. (2017). A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 88, pp. 22-33. doi: dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.05.011
- Gul, S. S., Hamilton, A. R. L., Munoz, A. R., Phupitakphol, T., Lu, W., Hyoju, S. K. H., ... Hodin, R. A. (2017). Inhibition of the gut enzyme intestinal alkaline phosphatase may explain how aspartame promotes glucose intolerance and obesity in mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 42(1), pp. 77-83. doi: 10.1139/apnm-2016-0346
- Jain, T., & Grover, K. (2015) Sweeteners in human nutrition. *International Journal of Health Sciences and Research*, 5(5), pp. 439-451.
- Kim, Y., Keogh, J. B., & Clifton, P. M. (2020). Consumption of a beverage containing aspartame and acesulfame K for two weeks does not adversely influence glucose metabolism in adult males and females: a randomized crossover study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), pp. 1-9. doi: 10.3390/ijerph17239049
- Kumari, A., Choudhary, S., Arora, S., & Sharma, V. (2016). Stability of aspartame and neotame in pasteurized and in-bottle sterilized flavoured milk. *Food Chemistry*, 196, pp. 533-538. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.09.082

- Leibowitz, A., Bier, A., Gilboa, M., Peleg, E., Barshack, I., & Grossman, E. (2018). Saccharin increases fasting blood glucose but not liver insulin resistance in comparison to a high fructose-fed rat model. *Nutrients*, *10*(341), pp. 1-9. doi: 10.3390/nu10030341
- Lertrit, A., Srimachai, S., Saetung, S., Chanprasertyothin, S., Chailurkit, L-or, Areevut, C., ... Sriphrapradang, C. (2018). Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, *55-56*, pp. 125-130. doi: 10.1016/j.nut.2018.04.001
- Marins, B. R., Araújo, I. S. de., Jacob, S. do C. (2011). A propaganda de alimentos: orientação, ou apenas estímulo ao consumo? *Ciência & Saúde Coletiva*, *9*(16), pp. 3873-3882.
- Mayhew, D. A., Meyers, B. I., Stargel, W., Comer, C. P., Andress, S. E., & Butchko, H. H. (2012). Neotame. In: Nabors, L. O'. B. - *Alternative Sweeteners* (4.^a ed. revisada e expandida, pp. 133-150), New York: Marcel Dekker.
- Mooradian, A. D., Smith, M., & Tokuda, M. (2017). The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: a narrative review. *Clinical Nutrition Espen*, *18*, pp. 1-8.
- Nadolsky, K. Z. (2021). Counterpoint: artificial sweeteners for obesity – better than sugary alternatives; potentially a solution. *Endocrine Practice*, *27*(10), pp. 1056-1061.
- Neacșu, N. A., & Madar, A. (2014). Artificial sweeteners versus natural sweeteners. *Bulletin of The Transilvania University of Brașov*, *7*(56), pp. 59-64.
- Newbould, E., Pinto, A., Evans, S., Ford, S., O'Driscoll, M., Ashmore, C., ... MacDonald, A. (2021). Accidental consumption of aspartame in phenylketonuria: patient experiences. *Nutrients*, *13*(707), pp. 1-13. doi: 10.3390/nu13020707
- Pepino, M. Y. (2015). Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiology & Behavior*, *152*(part B), pp. 450-455.
- Portaria n.º 25, de 04 de abril de 1988.* (1988). Brasília, DF: Diário Oficial da União.
- Portaria n.º 29, de 13 de janeiro de 1998.* (1998). Aprova o regulamento técnico referente a alimentos para fins especiais. Brasília, DF: Diário Oficial da União.
- Portaria n.º 540, de 27 de outubro de 1997.* (1997). Aprova o Regulamento Técnico: Aditivos Alimentares – definições, classificação e emprego. Brasília, DF: Diário Oficial da União.
- Qian, C., Qi, Y., Feng, R., Yang, M., Zhang, M., Liu, W., ... Ma, J. (2021). Sucralose can improve glucose tolerance and upregulate expression of sweet taste receptors and glucose transporters in an obese rat model. *European Journal of Nutrition* *60*(4), pp. 1809–1817. doi:10.1007/s00394-020-02375-1
- Resolução RDC n.º 160, de 6 de junho de 2017.* (2017). Dispõe sobre os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em fórmulas para nutrição enteral e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial da União.
- Resolução RDC n.º 18, de 24 de março de 2008.* (2008). Dispõe sobre o "Regulamento Técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos". Brasília, DF: Diário Oficial da União.

- Resolução RDC n.º 239, de 27 de junho de 2018.* (2018). Estabelece os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em suplementos alimentares. Brasília, DF: Diário Oficial da União.
- Resolução RDC n.º 3, de 2 de janeiro de 2001.* (2001). Aprova o “Regulamento Técnico que aprova o uso de aditivos edulcorantes, estabelecendo seus limites máximos para os alimentos”, constante de anexo desta resolução. Brasília, DF: Diário Oficial da União.
- Resolução RDC n.º 46, de 19 de setembro de 2011.* (2011). Dispõe sobre aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia para fórmulas infantis destinadas a lactentes e crianças de primeira infância. Brasília, DF: Diário Oficial da União.
- Rocha, I. F. de O., & Bolini, H. M. A. (2015). Passion fruit juice with different sweeteners: sensory profile by descriptive analysis and acceptance. *Food Science & Nutrition*, 3(2), pp. 129-139.
- Romo-Romo, A., Aguilar-Salinas, C. A., Brito-Córdova, G. X., Gómez-Díaz, R. A., & Almeda-Valdes, P. (2018). Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 108(3), pp. 485-491. doi: 10.1093/ajcn/nqy152
- Santos, G. G. (2009). Sorvete: processamento, tecnologia e substitutos de sacarose. *Ensaio e Ciência Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, 8(2), pp. 1-16.
- Sargaço, B., Serra, C., & Vasco, E. (2017). Validation of an HPLC-DAD/UV method for the quantification of cyclamate in tabletop sweeteners: risk of exceeding the acceptable daily intake. *Food Additives & Contaminants*, 34(6), pp. 883-890.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. (2019). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. Editora Clannad Científica.
- Serbai, D., Otto, S. M., & Novello, D. (2014). Efeito de diferentes tipos de edulcorantes na aceitabilidade sensorial de café (*Coffea arabica* L.). *Revista Uniabeu*, 7(17), pp. 1-13.
- Serrano, J., Smith, K. R., Crouch, A. L., Sharma, V., Yi, F., Vargova, V., ... Kyriazis, G. A. (2021). High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. *Microbiome*, 9(11), pp. 1-18.
- Silva, A. E, Souza, M. A., Gomes, M. S. C., Souza, E. C. M., Frazão, M. F., D’Assunção, C. G., ... Soares, J. K. B. (2016). Avaliação dos efeitos do aspartame sobre a ingestão alimentar, os parâmetros físicos, bioquímicos e histopatológicos em ratos Wistar. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 68(6), pp. 1516-1522.
- Swithers, S. E. (2013). Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 24(9), pp. 431-441. doi: 10.1016/j.tem.2013.05.005
- Sylvetsky, A. C., & Rother, K. I. (2018). Nonnutritive sweeteners in weight management and chronic disease: a review. *Obesity*, 26(4), pp. 635-640. doi: dx.doi.org/10.1002/oby.22139
- Sylvetsky, A. C., Jin, Y., Clark, E. J., Welsh, J. A., Rother, K. I., & Talegawkar, S. A. (2017). Consumption of low-calorie sweeteners among children and adults in the United States. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 117(3), pp. 441-448. doi: dx.doi.org/10.1016/j.jand.2016.11.004

- Toews, I., Lohner, S., Gaudry, D. K., Sommer, H., & Meerpohl, J. (2019). Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomized and non-randomized controlled trials and observational studies. *British Medical Journal*, 364(k4718), pp. 1-13. doi: 10.1136/bmj.k4718
- Toledo, M. C., & Ioshi, S. H. (1994). Potential intake of intense sweeteners in Brazil. *Food Additives & Contaminants*, 12(6), pp. 799-808.
- Torloni, M. R., Nakamura, M. U., Megale, A., Sanchez, V. H. S., Mano, C., Fusaro, A. S., & Mattar, R. (2007). O uso de adoçantes na gravidez: uma análise dos produtos disponíveis no Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 29(5).
- Ul-Ain, Q., Sikander, M., Kha, S. A., Khan, M. S. G., & Ghayas, R. (2016). Low-calorie intense sweeteners: safety aspects. In: Merillon, J. M., & Ramawat, K. (Eds.) Sweeteners. *Reference Series in Phytochemistry*. Springer, Cham., pp. 591-612. doi: 10.1007/978-3-319-26478-3_28-1
- Zanini, R. de V. (2010). *Prevalência de utilização de adoçantes dietéticos: Um estudo de base populacional*. (Dissertação de Mestrado em Epidemiologia). Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.
- Zhang, M., Yang, X., Xu, W., Cai, X., Wang, M., Xu, Y., ... Zhu, X. (2019). Evaluation of the effects of three sulfa sweeteners on the lifespan and intestinal fat deposition in *C. elegans*. *Food Research International*, 122, pp. 66-76. doi: 10.1016/j.foodres.2019.03.028