

Artigo

Adoçantes Artificiais e Naturais: Propriedades Químicas e Biológicas, Processos de Produção e Potenciais Efeitos Nocivos

Ribeiro, T. R.; Pirolla, N. F. F.; Nascimento-Júnior, N. M.*

Rev. Virtual Quim., 2020, 12 (5), 1278-1318. Data de publicação na Web: 18 de Agosto de 2020<http://rvq.sbg.org.br>**Artificial and Natural Sweeteners: Chemical and Biological Properties, Production Processes and Potential Harmful Effects**

Abstract: There are indications of the use of substances with sweetening properties since the Stone Age (Prehistory), whether in their natural species such as honey, pulps of figs and dates or, more recently, in food additives, such as artificial or natural sweeteners produced and commercialized with the purpose of replacing sugar. In this review, the historical aspects, as well as the most diverse sources of sugar and information on its manufacturing and refining process, the use of sweeteners throughout history, more specifically the natural and artificial types, information on the process of production and effects on the body, the nutritional aspects involved, the diseases that can be caused by the excessive consumption of sugar or sweeteners and the possible consequences of a diet without sugar consumption will be addressed. **Keywords:** Sweeteners; Sugars; Dietary foods; Nutritional aspects.


Keywords: Sweeteners; Sugars; Dietary foods; Nutritional aspects.

Resumo

Há indícios da utilização de substâncias com propriedades adoçantes desde a Idade da Pedra (Pré-história), seja em suas espécies naturais como o mel, as polpas de figos e tâmaras ou, mais recentemente, em aditivos alimentares, como os adoçantes artificiais ou naturais produzidos e comercializados com o objetivo de substituir o açúcar. Nesta revisão, serão abordados os aspectos históricos, bem como as mais diversas fontes de açúcar e informações sobre seu processo de fabricação e refino, a utilização de adoçantes no decorrer da história, mais especificamente os naturais e artificiais, informações sobre o processo de produção e efeitos no organismo, os aspectos nutricionais envolvidos, as doenças que podem ser provocadas pelo consumo excessivo de açúcar ou adoçantes e as possíveis consequências de uma dieta sem o consumo de açúcar.

Palavras-chave: Adoçantes; Açúcares; Alimentos dietéticos; Aspectos nutricionais.

* Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, Departamento de Bioquímica e Química Orgânica, Laboratório de Química Medicinal, Síntese Orgânica e Modelagem Molecular (LaQMedSOMM), Rua Professor Francisco Degni 55, CEP 14800-060, Jardim Quitandinha, Araraquara-SP, Brasil.

 nailton.monteiro@unesp.br
DOI: [10.21577/1984-6835.20200101](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200101)

Adoçantes Artificiais e Naturais: Propriedades Químicas e Biológicas, Processos de Produção e Potenciais Efeitos Nocivos

Thaiz Rosa Ribeiro, Natália F. Frediani Pirolla, Nailton M. Nascimento-Júnior* 

Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, Departamento de Bioquímica e Química Orgânica, Laboratório de Química Medicinal, Síntese Orgânica e Modelagem Molecular (LaQMedSOMM), Rua Professor Francisco Degni 55, CEP 14800-060, Jardim Quitandinha, Araraquara-SP, Brasil.

*nailton.monteiro@unesp.br

Recebido em 14 de Julho de 2019. Aceito para publicação em 31 de Julho de 2020.

1. Introdução

2. Obtenção e Processamento do Açúcar -

- 2.1. Açúcar de cana-de-açúcar
- 2.2. Açúcar de beterraba
- 2.3. Açúcar de milho
- 2.4. Açúcar de coco

3. Outros Adoçantes Naturais

- 3.1. Sacarose
- 3.2. Mel
- 3.3. Maltodextrina
- 3.4. Xarope de milho com alto teor de frutose (HFCS)
- 3.5. Isomaltulose
- 3.6. Ágave
- 3.7. Açúcares de polióis
- 3.8. Estévia
- 3.9. Xarope de Ácer
- 3.10. Glicirrizina

4. Adoçantes Artificiais

- 4.1. Sacarina
- 4.2. Aspartame
- 4.3. Acesulfame de potássio (Acessulfame-K)
- 4.4. Sucralose
- 4.5. Neotame
- 4.6. Ciclamato de sódio
- 4.7. Alitame
- 4.8. Isomaltitol
- 4.9. Maltitol
- 4.10. Lactitol
- 4.11. Advantame

5. Aspectos Nutricionais e Doenças Provocadas pelo Consumo Excessivo de Açúcar e Adoçantes

- 5.1. Obesidade e Doença de Alzheimer
- 5.2. Dieta sem acréscimo de açúcar

6. Conclusões

1. Introdução

Há cerca de 11500 anos, a espécie humana passava por uma grande transição que ficaria conhecida como “Revolução Neolítica” ou “Revolução Agrícola”, onde, em diversas regiões como Levante (região ao leste do Mediterrâneo), China, Nova Guiné, Etiópia e parte do continente americano, passou-se a cultivar plantas e domesticar animais, o que levou os homens primitivos a armazenarem os alimentos e cozinhá-los,^{1,2} aumentando a importância de alguns condimentos, como por exemplo, o mel, já utilizado pelos homínídeos, ainda que sem qualquer tipo de processamento,³ como adoçante, juntamente com a polpa de algumas frutas doces, como figos e tâmaras, durante os períodos da Antiguidade Clássica, passando pela Idade Média, quando era usado para preservar carnes e frutas, chegando até a Renascença.⁴

Essas substâncias, conhecidas como adoçantes tradicionais, são obtidas por meio de fontes naturais, como plantas ou animais, como o ágave, estêvia, mel de abelha, entre outros.⁵

O mel ficou conhecido durante muito tempo como único adoçante disponível, até que, com a descoberta de outras fontes naturais, como açúcar de cana-de-açúcar, de beterraba, de milho e mais recentemente, de coco, teve sua utilização diminuída proporcionalmente.^{6,7}

Os primeiros registros do cultivo da cana-de-açúcar provêm do sudeste da Ásia, mais precisamente em Nova Guiné. No entanto foi no nordeste da Índia que foram encontradas as transcrições iniciais de produção de açúcar por meio da cana-de-açúcar, incluindo os primeiros processos de extração do caldo-de-cana, assim como seu processo de cristalização por meio do melaço.⁸

Há pouco mais de 500 anos, o açúcar era considerado mercadoria preciosa, visto por muitos como artigo de luxo, muitas vezes valendo seu peso em ouro. Após iniciada sua produção em algumas ilhas, como a Ilha da Madeira na Europa e do Caribe (nas Américas), incluindo as colônias europeias, como o Brasil, o comércio passou logo a ser dominado por este aditivo. Contudo, sua utilização se destinava apenas às pessoas pertencentes a alta classe sócio-econômica, com destaque para países da Europa ocidental, seja para adoçar bebidas quentes, como chás, café e mais tarde o chocolate, como para o uso

em alimentos como bolos e doces, mesmo antes de serem classificados como sobremesas ou produtos de confeitaria.⁴

Devido principalmente, à sua propriedade de não transmitir gosto indesejável à comida ou bebida que se destinava a adoçar, diferentemente do mel, do xarope, polpa de frutas e vinho, além de fácil transporte e armazenagem, bem como sua utilização para obtenção de bebidas alcoólicas, o açúcar de cana-de-açúcar se tornou rapidamente um potente adoçante, ganhando destaque em todo mundo.

A indústria da cana-de-açúcar do mundo ocidental foi por séculos baseada no híbrido das espécies *Saccharum Barbieri* e *Saccharum officinarum* levadas da Índia para a Ilha Hispaniola (atual Haiti e República Dominicana) por Cristóvão Colombo (1451 – 1506) no ano de 1493, e somente no final do século XVIII os exploradores europeus do Pacífico levaram outras variedades de *S. officinarum* para o Caribe, permanecendo até hoje e se tornando a espécie do gênero *Saccharum* oficial para a obtenção de sacarose.⁸

Durante vários séculos, o açúcar de cana-de-açúcar possuía a hegemonia do uso como adoçante em todo mundo. Contudo, com a implementação de novas fontes de obtenção do sacarídeo, como o açúcar de beterraba, abriu-se espaço para uma nova concorrência.⁹ Para se tornar independente do monopólio de açúcar de cana-de-açúcar, devido principalmente à sua alta demanda e seu alto custo de produção nas colônias, essa nova indústria de açúcar se desenvolveu rapidamente na Europa, o que possibilitou a liberação da economia europeia dos elevados custos de transporte e recebimento de açúcar vindo de terras distantes.^{10,11} Considerada como uma “raiz de inverno”,⁹ sua produção comercial de açúcar se iniciou no começo dos anos 1800 na França e em 1815 sua produção era bem explorada em todo o continente europeu.¹⁰ E mesmo com oscilações significativas em sua produção, por conta da Primeira Guerra Mundial, a indústria de açúcar de beterraba, se mantém em expansão, investindo em pesquisas, seja em novas variedades, novos métodos de plantio e colheita, melhoria nas tecnologias de obtenção do caldo e refinamento de açúcar, bem como a indústria de açúcar da cana-de-açúcar, buscando obter sempre o maior rendimento.⁹

Outro grande concorrente na classe dos adoçantes naturais, é o xarope de milho rico em

frutose (HFCS), obtido do amido de milho. Surgiu como um substituto do açúcar na década de 1970, quando esse último passava por um período de alta nos preços e mesmo após isso continuou no mercado, sendo amplamente utilizado na indústria de bebidas, alimentos processados e adoçantes.^{9,12} Sua utilização em grandes quantidades não é recomendada, devido principalmente aos seus elevados níveis de frutose, que podem causar sérios prejuízos à saúde.¹³ Dito isto, com a crescente preocupação mundial pela melhoria da qualidade de vida, para manter uma boa forma física e valorizando principalmente a saúde, o açúcar passa a dividir espaço com uma quantidade de adoçantes que vem aumentando no mercado.

Criado originalmente, com o intuito de alcançar uma pequena parcela da população com restrição de açúcar, os diabéticos, os adoçantes compõem hoje uma parte significativa da alimentação mundial.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, adoçantes (ou edulcorantes) podem ser definidos como produtos formulados com a finalidade de conferir o sabor doce aos alimentos e bebidas. Sendo genericamente denominados como “adoçantes de mesa”. Quando formulados para dietas com restrição de sacarose (1), glicose (2) e frutose (3), são designados como “adoçantes dietéticos”.¹⁴

Os edulcorantes podem ser definidos como ‘substância orgânica artificial, não glicídica, capaz de conferir sabor doce aos alimentos’ (decreto Nº 55.871, de 1965).¹⁵

Os principais aditivos edulcorantes permitidos no Brasil (Figura 1) são: Sorbitol (4), xilitol (5), eritritol (6), acessulfame-K (7), aspartame (8), ciclamato de sódio (9), isomaltitol (10), sacarina (11) e seus sais, sucralose (12), neotame (13), lactitol (14), maltitol (15) e esteviosídeo (16).¹⁶

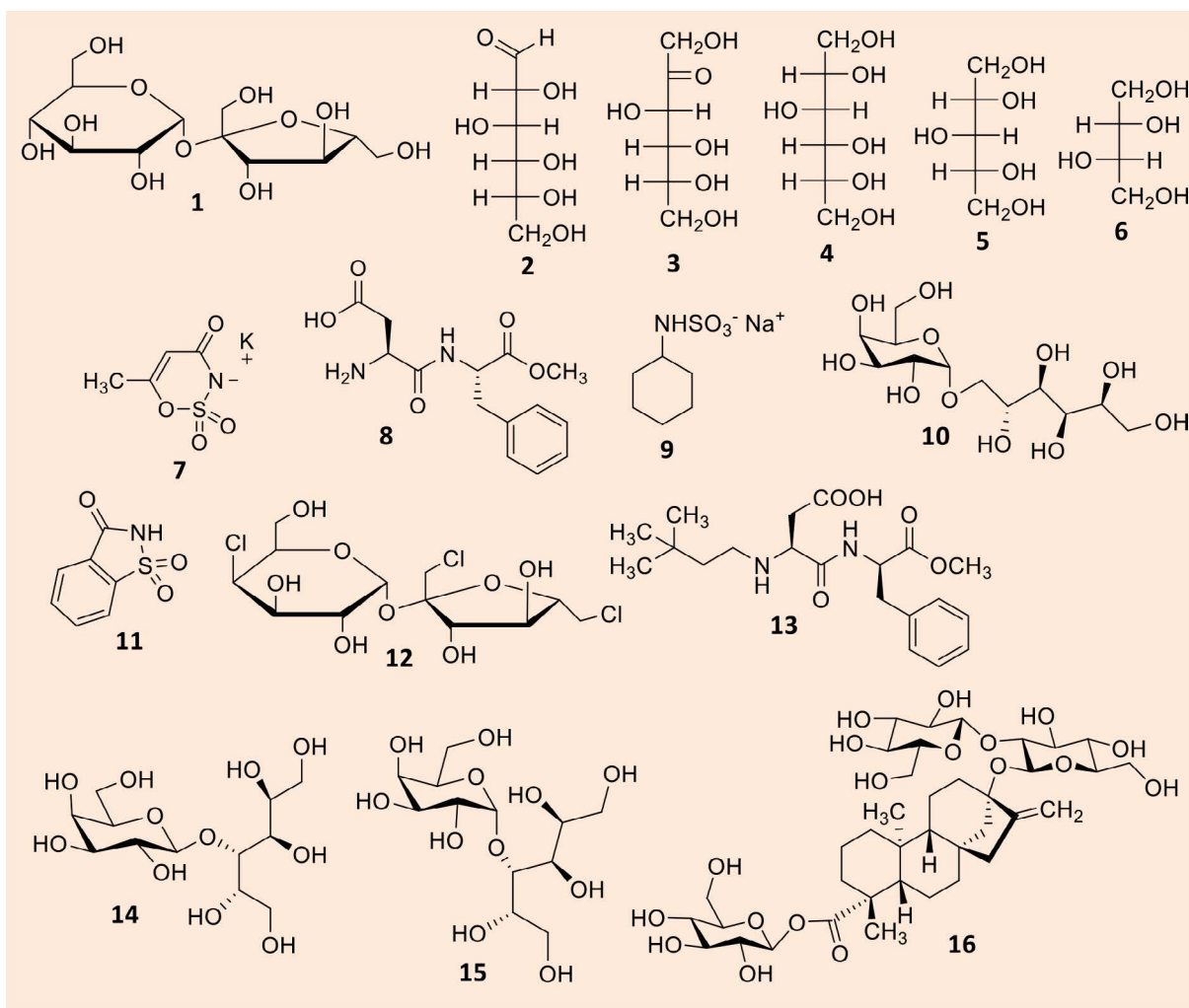


Figura 1. Representação das estruturas químicas dos principais adoçantes utilizados no Brasil, juntamente com a sacarose (1), glicose (2) e frutose (3)

2. Obtenção e Processamento do Açúcar

Segundo a ANVISA, ‘açúcar é a sacarose obtida a partir do caldo de cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum* L.) ou de beterraba (*Beta alba* L.). Sendo também considerados açúcares os monossacarídeos e demais dissacarídeos em diversas granulometrias e formas de apresentação’.¹⁷

2.1. Açúcar de cana-de-açúcar

A obtenção de açúcar por meio da cana-de-açúcar passou por algumas modificações ao longo do tempo, como a diferença da escala de produção e a substituição de mão-de-obra humana e animal por equipamentos, além de maior eficiência entre os processos com os avanços tecnológicos, seja de ordem produtiva ou agrícola. Podendo ser dividido em 3 estágios distintos: Cultivo e colheita da cana-de-açúcar, extração do caldo a partir da moagem da cana e finalmente, a conversão do caldo de cana em açúcar.⁸ Como ilustrado pela Figura 2, após a chegada da matéria-prima na indústria, a cana é lavada e imediatamente preparada para a extração (moenda/difusor), de onde é obtido o caldo primário ou misto, que é posteriormente filtrado e tratado, se tornando o caldo clarificado, enviado para o processo de evaporação e em seguida cristalização e secagem, obtendo-se os vários tipos de açúcares conhecidos, como cristal, demerara, orgânico, VHP (*Very High Polarization*), refinado, líquido, melaço, entre outros,^{18,19} que podem ser separados e classificados de acordo com a coloração, bem como sua composição nutricional.

O açúcar branco, seja refinado ou cristal, passa por um processo de clarificação, o qual visa eliminar qualquer tipo de material corante presente no caldo, bem como diminuição da viscosidade, preservação contra alguns micro-organismos e prevenção do amarelamento do açúcar como produto final.^{19,22} Tradicionalmente, o método mais utilizado é a sulfitação, a partir da qual, ocorre a adição de dióxido de enxofre diretamente sobre o caldo (previamente aquecido entre 50 e 70 °C).²² Após atingir pH na faixa entre 4,0 - 4,5, o caldo misto é enviado a calagem (adição de hidróxido de cálcio, até pH 7,0 - 7,4), ocorrendo a neutralização do caldo sulfitado, formando sulfito de cálcio (Figura 3), este último agindo adsorvendo compostos coloridos, assim como impurezas presentes, que são precipitadas no decantador para serem posteriormente filtradas, complementando a clarificação.^{19,22} Outros processos alternativos à sulfitação vêm sendo aplicados, tais como: carbonatação, bicarbonatação,²³ ozonização,²⁴ dentre outros. Ao final do tratamento, o caldo clarificado é enviado à evaporação e aos demais processos de cristalização e secagem, até a obtenção do produto final para armazenagem e comercialização.¹⁹

O açúcar demerara difere do açúcar cristal apenas no processo de clarificação, a partir do qual é adicionado somente leite de cal (calagem) para a neutralização do xarope, sendo, que o primeiro não é sujeitado ao processo de sulfitação, levando-o a coloração amarronzada ou castanho-claro em seus cristais.^{19,25} Com níveis nutricionais elevados, próximos aos do açúcar mascavo, esse açúcar possui nutrientes como cálcio (Ca), fósforo (P), potássio (K), magnésio (Mg), além

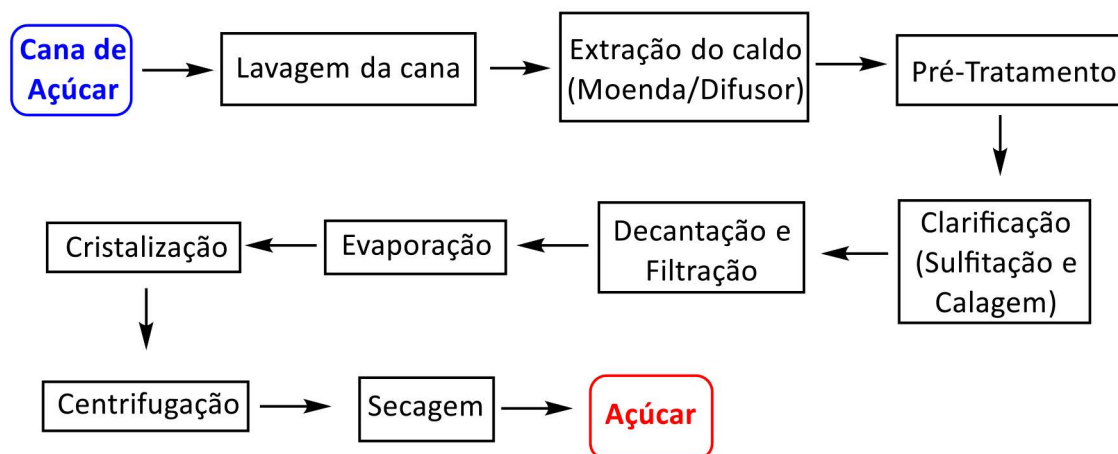


Figura 2. Diagrama do processo de produção de açúcar a partir da cana-de-açúcar^{19,20,21}

das vitaminas B e C, preservados devido a um refinamento mais brando e à pequena quantidade de aditivos químicos ao qual é submetido em sua produção.^{25,26} A qualidade desse açúcar depende, dentre outros fatores: da uniformidade e do tamanho dos cristais, que lhe permite controle maior nas etapas de centrifugação e secagem, para que o melão aderente, oriundo da própria cana-de-açúcar,²⁵ não ultrapasse a quantidade adequada, não interfira na concentração de sacarose (próximo a 100% de sacarose pura no cristal), nem no teor de umidade.²⁷

O açúcar mascavo é um tipo não refinado de açúcar de coloração escura, com aspecto úmido, com um forte sabor de melão, que não passa por nenhum processo de beneficiamento.^{26,30} Geralmente obtido de forma artesanal, é produzido pela desidratação do caldo de cana²⁶ e não é sujeito à técnicas de clarificação do caldo ou à produtos químicos para retirada de impurezas.^{19,31} Apresenta uma pequena porcentagem de umidade e altas taxas de minerais, como potássio (K), magnésio (Mg), ferro (Fe) e cálcio (Ca), além de quantidade traço de vitaminas e vários fitoquímicos originários da cana-de-açúcar, que lhe conferem um elevado valor nutricional e medicinal com inúmeros efeitos para a saúde humana (efeitos anticariogênicos, antitóxicos, citoprotetores e antioxidantes),²⁶ sendo portanto mais nutritivo que os açúcares clarificados.^{30,31,32}

O açúcar VHP, denominado *Very High Polarization* (Polarização muito alta), é o açúcar destinado à exportação, utilizado como insumo no processo de refino. Assim como o demerara, no processo de clarificação não há a utilização de dióxido de enxofre, o que faz com ele apresente cristais amarelados devido principalmente ao mínimo processamento do caldo.^{19,33}

O açúcar líquido invertido, se constitui basicamente pela mistura de glicose (**2**) e frutose (**3**), levando esse nome devido à mudança da rotação óptica da direita para esquerda na mistura final obtida,³⁴ ele pode ser obtido através da hidrólise da sacarose por (**a**) hidrólise (ou inversão) ácida, (**b**) hidrólise enzimática (enzima invertase β -D-frutofuranosidase) ou (**c**) inversão catiônica (resina ácida) (Figura 4). É amplamente usado na indústria de alimentos, como agente espessante, conservante, umectante, anticristalizante e principalmente pela não interferência de coloração nos produtos que se destina adoçar, além de um baixo grau de contaminação microbiológica e alto poder adoçante, com cerca de 20% a mais frente à sacarose pura.^{19,35}

2.2. Açúcar de beterraba

Basicamente, as principais etapas de extração de sacarose a partir da beterraba são as mesmas desde o seu início, entretanto houve melhorias significativas,

Calagem:

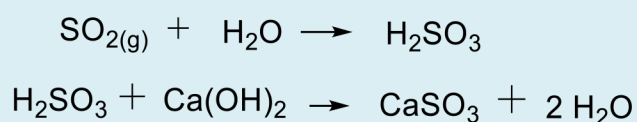


Figura 3. Reação de formação de sulfito de cálcio, a partir da reação com cal hidratada e ácido sulfuroso, esse último proveniente da adição de dióxido de enxofre sobre o caldo^{28,29}

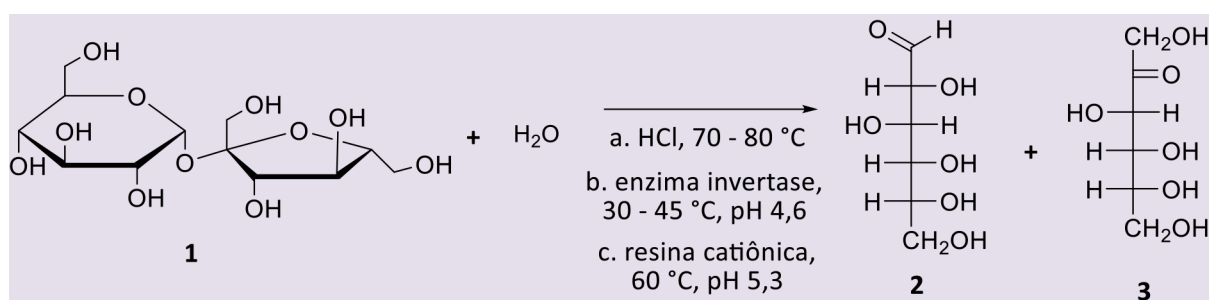


Figura 4. Reação de formação do açúcar líquido invertido, a partir da hidrólise de sacarose (1), demonstrando as três possíveis vias de obtenção^{36,37}

com tecnologias cada vez mais avançadas sendo empregadas, proporcionando maior produtividade e eficácia em seu processamento.⁹

Após chegar à indústria, como ilustrado pela Figura 5, o colo tuberoso, região do caule que passou pelo processo de tuberação, é lavado e cortado em pedaços bem finos, chamados de “cossettes”, que passam então contra um fluxo de água quente dentro de um difusor contracorrente, de onde se obtém um caldo cru, que por sua vez é pré-tratado com a adição de dióxido de enxofre (SO₂), para ajuste de pH e redução dos agentes formadores de cor, sendo então filtrado para a retirada de impurezas.³⁸ Tão logo é tratado, o caldo é purificado por carbonatação e sua porção líquida é evaporada e posteriormente cristalizada, para ser finalmente refinado, após os cristais serem separados em uma centrífuga do licor-mãe.^{9,39}

2.3. Açúcar de milho

O açúcar do milho é obtido a partir do amido de milho, um polissacarídeo complexo, formado por ligações entre unidades de glicose, constituído basicamente por duas macromoléculas: amilose (17) e amilopectina (18).⁴⁰ De modo sintético, após a colheita, (Figura 7) o milho é enviado à indústria para a produção do amido e subsequentemente, do açúcar,

seja na forma de maltodexrose (ou maltodextrina (41)), glicose (2), frutose (3) (cristalizada) ou HFCS (*High Fructose Corn Syrup* – Xarope de milho com alto teor de frutose).^{21,38,41} Inicialmente, o milho é lavado e tratado com dióxido de enxofre (SO₂), em um processo conhecido como moagem úmida, para facilitar a retirada do polissacarídeo nos processos subsequentes de trituração, moagem e seleção, onde se separa o germe, as fibras e o glúten, esse último sendo responsável por contribuir com as interações intermoleculares entre as cadeias de amido, o que torna sua remoção de extrema importância para o processo de obtenção dessa matéria-prima.^{21,38} As etapas seguintes são centrifugação (retirada do glúten e outras impurezas insolúveis) e lavagem, por meio das quais se obtém o polissacarídeo em alta pureza, para ser então seco e embalado para consumo ou destinado como substrato para as etapas seguintes de conversão em açúcares, uma vez que esse polissacarídeo não é considerado um adoçante e sim um precursor de adoçantes e xaropes.^{38,41}

Com os avanços da biotecnologia, a hidrólise ácida, conhecida como liquefação ácida, vem sendo substituída pela enzimática (α -amilase), atuando sobre as ligações α -1,4, reduzindo os polissacarídeos, amilose (17) e amilopectina (18)⁴⁰ (Figura 6), em cadeias menores (oligossacarídeos), nomeados como maltodextrina (41) (Figura 11).^{38,41}

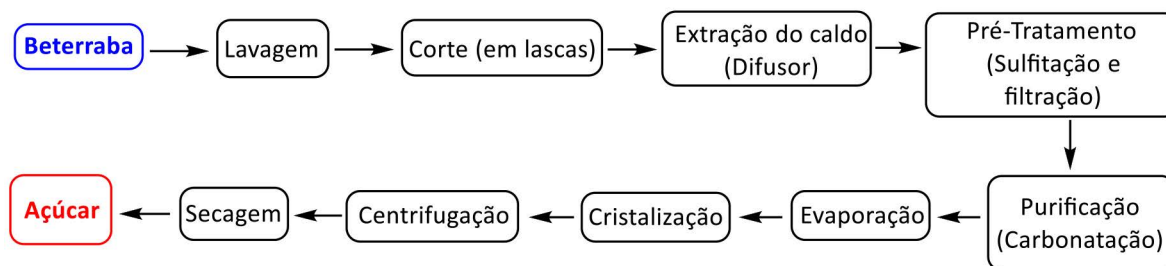


Figura 5. Diagrama do processo de produção de açúcar a partir de beterraba^{9,38,39}

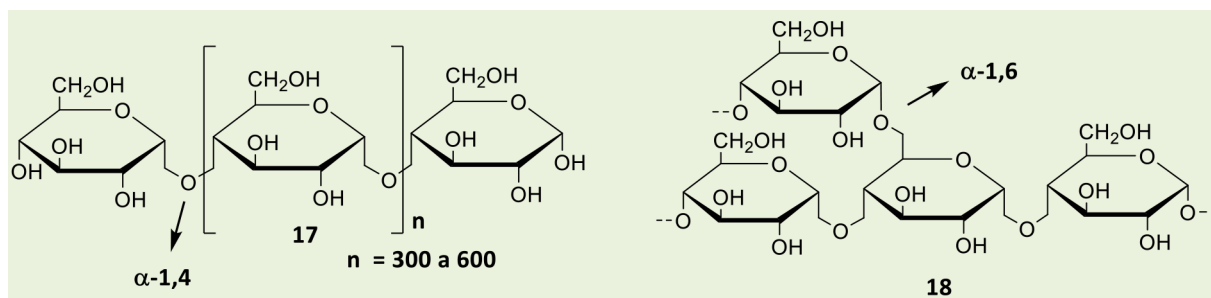


Figura 6. Representação das estruturas químicas da amilose (17) e da amilopectina (18), destacando as ligações α -1,4 e α -1,6, respectivamente. Ramificações formadas após 25 unidades de monossacarídeos^{42,43,44}

Esses oligossacarídeos podem ser destinados diretamente ao consumo como suplemento alimentar ou como substratos na próxima etapa de hidrólise enzimática, chamada de sacarificação, na qual se utiliza a enzima glucoamilase, atuando sobre as ramificações α -1,6, para converter os oligossacarídeos em glicose (2), que assim como a maltodextrina (41), podem ser destinados ao consumo como suplemento alimentar após o processo de purificação e evaporação, ou como substrato na etapa seguinte, denominada isomerização.^{38,41} No estágio final de produção, utiliza-se a enzima glicose isomerase para converter a subunidade de glicose (2), produzida no processo anterior, em frutose (3), que passa por um novo ciclo de purificação e evaporação, para produzir HFCS, que por sua vez pode ser comercializado na fração de 42% de frutose (HFCS-42) ou enriquecido por separação cromatográfica (cromatografia líquida) para se obter frutose a 90% , comercializada na forma cristalina.^{38,41}

2.4. Açúcar de coco

Utilizado há milhares de anos como adoçante natural em países com abundância de sua matéria-prima, como a Indonésia, Sri Lanka, Tailândia, Filipinas, Norte da África, entre outras,^{45,46} o

açúcar de coco tem cada vez mais espaço no mercado mundial.

Produzido em indústrias de pequeno e médio porte, esse açúcar pode se apresentar na forma cristalizada ou líquida (ou moldada, como nas produções domésticas), com coloração marrom, próxima ao açúcar mascavo.

Para sua obtenção, como ilustrado pela Figura 8, após a extração, a seiva do coqueiro é filtrada e transferida para o cozimento a uma faixa de temperatura de 100 a 110 °C. Posteriormente há adição de óleo de coco (como agente antiespumante) e cloreto de cálcio (como agente de clarificação). Nessa etapa do processo, toda água é retirada e a seiva se torna mais concentrada, transformando-se em um líquido espesso. Depois de algumas horas com agitação ocasional, o caldo se tornará mais grosso e pronto para o resfriamento e posterior cristalização.⁴⁷

3. Outros Adoçantes Naturais

A intensa procura por uma alimentação mais saudável nos leva, na vida moderna, à busca por alimentos considerados não-processados. No entanto, há necessidade de esclarecimento

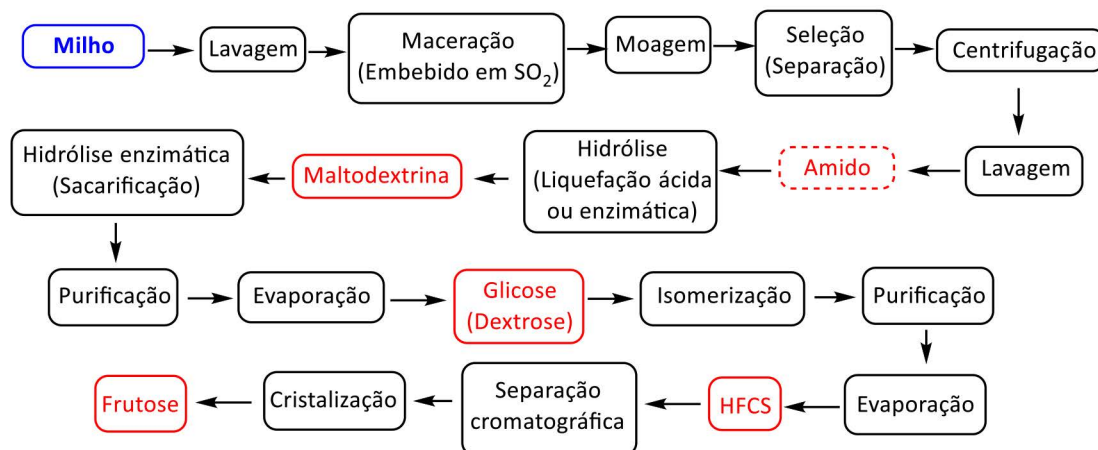


Figura 7. Diagrama do processo de produção de açúcares (adoçantes e xaropes) a partir do milho^{21,38,41}

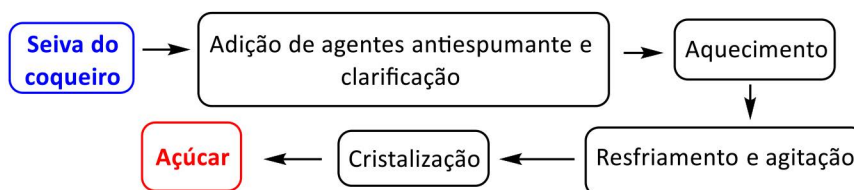


Figura 8. Diagrama do processo de produção de açúcar de coco⁴⁷

à sociedade, com informações profundas do verdadeiro sentido e aplicações do processamento. No sentido de encontrar um equilíbrio entre as necessidades do consumidor e critérios de consumo (como segurança microbiológica), há uma crescente demanda que abrange, inclusive os adoçantes, especialmente aqueles que possam ser comparáveis ao açúcar em escala de doçura, porém seguros e com baixo valor calórico.^{48,49,50} Os adoçantes naturais podem ser agrupados quanto ao seu valor nutricional e mais precisamente quanto a presença de açúcares como “princípio ativo”, sendo por esse último classificado em 2 grupos: os adoçantes sacarídeos e os não-sacarídeos.⁵¹

3.1. Sacarose

A sacarose é um dissacarídeo, formado pela ligação glicosídica entre os monossacarídeos glicose (2) e frutose (3),²⁰ apresentando a denominação 1-O-(β-D-frutofuranosil)-α-D-glicopiranosose⁵² e fórmula molecular C₁₂H₂₂O₁₁. Também conhecido como açúcar de mesa, pode ser obtido a partir da extração da cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum* L.)⁵¹ e/ ou de beterraba (*Beta alba* L.). Presente na indústria alimentícia em biscoitos, doces, sorvetes, entre outros, esse importante aditivo também é encontrado na indústria farmacêutica, em xaropes e pastilhas, resultando em sabor mais agradável aos medicamentos, assim como viscosidade (quando em alta concentração) e maior consistência, que confere aos fluidos que se destina a adoçar, de modo a facilitar a ingestão.⁵¹

Assim como os carboidratos digeríveis, a sacarose (1) (Figura 9) é hidrolisada (em glicose (2) e frutose (3)) pelas enzimas digestivas, como a α-amilase, absorvida pelo intestino delgado, para ser então metabolizada,⁵³ como será ilustrado mais adiante. Devido a quase completa absorção pelo organismo, seu consumo exagerado pode

causar ou aumentar a prevalência de inúmeras doenças, tais como cárie dentária, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, diabetes mellitus, obesidade, entre outras.⁵¹ Seus efeitos serão tratados com mais ênfase no decorrer deste trabalho.

3.2. Mel

Além de seu valor nutricional superior e de sua gama de propriedades benéficas, o mel é o único adoçante extraído de fonte animal, produzido pelas abelhas após a coleta de néctar das flores. O néctar é extraído pelas abelhas, através do trajeto da polinização, e já no caminho de volta à colmeia as mudanças se iniciam, causadas pelas enzimas da saliva e do suco gástrico do inseto, resultando em uma mistura de açúcares invertidos (glicose (2) e frutose (3)).^{9,55,56}

De volta à colmeia, a abelha regurgita esse mel ainda pouco viscoso e o deposita nas células dos favos de mel, para então concentrá-lo. As abelhas trabalhadoras o ingerem e o regurgitam novamente, sempre batendo as asas para ventilar o ambiente na colmeia. Quando o processo é finalizado, elas selam a célula com uma cobertura de cera secretada de suas glândulas abdominais.^{9,55,56}

A qualidade do mel, depende, exclusivamente, das flores visitadas pelas abelhas, por consequência da presença de componentes minoritários, como lipídeos e aminoácidos, que podem direcionar e indicar, qual a expressão nutricional no local da colheita.^{4,57}

O mel é composto basicamente de carboidratos, principalmente monossacarídeos, como frutose (3) e glicose (2), além de dissacarídeos como sacarose (1), maltose (19), trealose (20), entre outros. Há também em sua composição, aminoácidos como prolina (Pro, P) (mais abundante) (21), fenilalanina (Phe, F) (22), aspartato (Asp, D) (23), glutamato (Glu, E) (24), leucina (Leu, L) (25), valina (Val, V) (26) e isoleucina (Ile, I) (27), minerais como

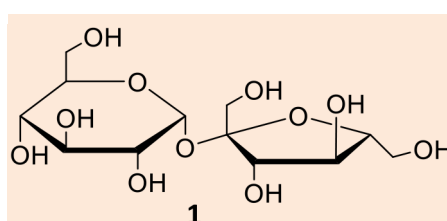


Figura 9. Representação da estrutura de sacarose (1), composta por glicose (2) e frutose (3), ligadas por uma ligação glicosídica^{52,54}

sódio (Na), potássio (K), cálcio (Ca), magnésio (Mg), fósforo (P), zinco (Zn), cobre (Cu), ferro (Fe), manganês (Mn), cromo (Cr) e selênio (Se), vitaminas como filoquinona (vitamina K) (**28**), tiamina (B1) (**29**), riboflavina (B2) (**30**), piridoxina (B6) (**31**), niacina (B3) (**32**), ácido pantotênico (B5) (**33**), ácido ascórbico (vitamina C) (**34**), proteínas, três principais enzimas como amilase, invertase (sucrase, α -glicosidase) e glicose oxidase, polifenóis, principalmente flavonóides (como quercetina (**35**), luteolina (**36**), crisina (**37**), galangina (**38**)), ácidos fenólicos, como o ácido abscísico (**39**) (usado como método complementar para identificar a origem botânica do mel, dependendo de sua quantidade) e seus derivados, incluindo ácido gálico (**40**) e seus análogos, alguns sendo usados como marcadores da origem floral do mel (Figura 10).^{3,51,58-65}

Largamente utilizado na indústria alimentícia, principalmente como adoçante, o mel também é muito empregado na indústria farmacêutica e na área medicinal, em misturas para tosse, xaropes e expectorantes, assim como no preparo de cremes e loções,⁵¹ além de atuar no plasma sanguíneo melhorando a capacidade antioxidante do organismo, sendo esta última extremamente dependente da fonte floral de onde o néctar foi obtido.⁶⁶

Dentre os macronutrientes, os carboidratos participam de importantes processos biológicos

como a glicólise, entretanto, alguns deles podem ser potencialmente prejudiciais à saúde, principalmente elevando os níveis de açúcares no sangue, conforme será mostrado mais adiante.⁵⁹

Assim como os nutrientes majoritários, os minerais se envolvem em uma infinidade de funções biológicas. O selênio (Se), por exemplo, encontrado em quantidades-traço, é um elemento essencial para manutenção do equilíbrio oxidativo.⁶⁴ Ademais, há diversas substâncias presentes na matriz do mel, que atribuem características sensoriais, como sabor, além de propriedades antibacterianas e podem estar associadas à estabilidade contra micro-organismos.⁶⁴

Essa matriz de complexidade elevada possui uma vasta gama de substâncias, além das acima supracitadas, como flavonóides, vitaminas e polifenóis, que podem ser atribuídos a potenciais propriedades benéficas a saúde, como redução dos fatores de riscos cardiovasculares,⁶⁷ capacidade antimutagênica,⁶⁸ redução da glicemia,⁶⁹ inibição de micro-organismos de relevância clínica (infecções),^{64,70} entre outros efeitos.

3.3. Maltodextrina

É uma mistura de monossacarídeos, como glicose (**2**), maltose (**17**), oligossacarídeos e

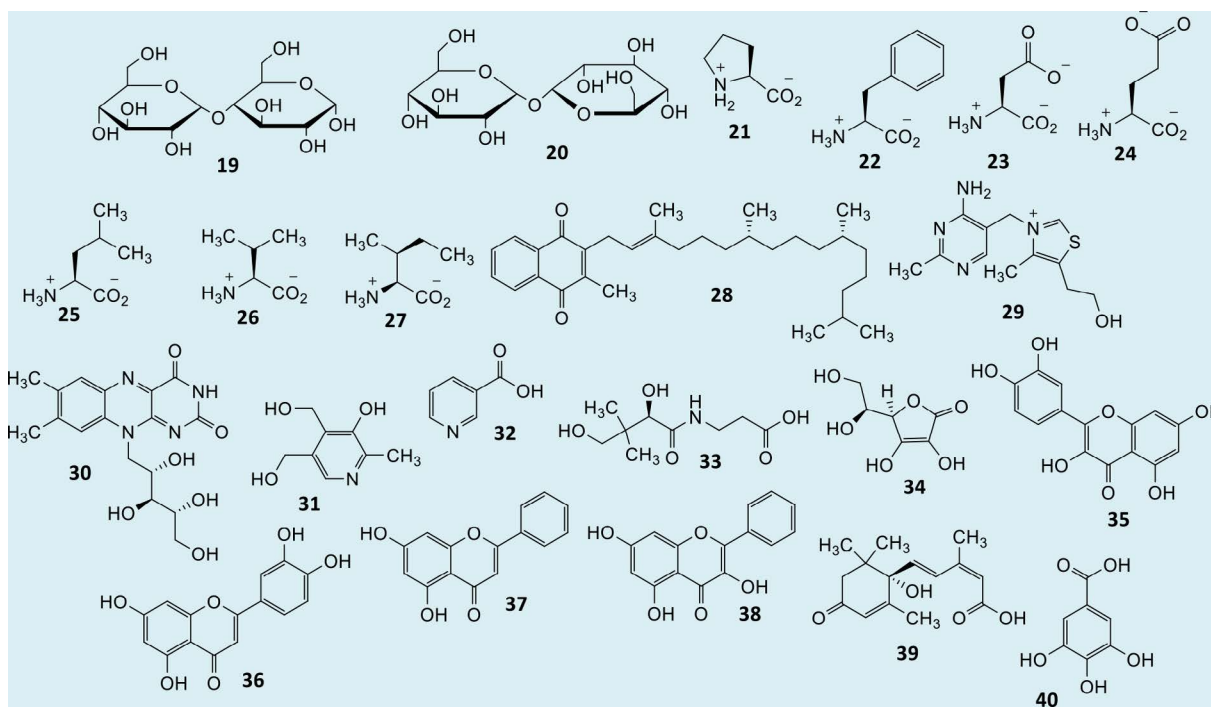


Figura 10. Representação das estruturas químicas das principais substâncias presentes no mel. Aminoácidos isolados estão representados na forma zwitteriônica

polissacarídeos, obtida a partir da hidrólise enzimática do amido, nos primeiros passos de obtenção do açúcar de milho (Figura 7), de mandioca ou de arroz. Para essa hidrólise, se faz necessária a utilização de enzimas, como a α -amilase (isolada a partir da cultura de *Bacillus stearothermophilus*), para resistir às altas temperaturas necessárias para a quebra desse resistente alimento.⁷¹

Sua aplicação pode ser direcionada com base em suas características funcionais, o que pode estar relacionado aos seus valores de equivalente de dextrose (DE, grau de hidrólise do polissacarídeo) por meio do qual pode ser classificada.⁷² Além de sua utilização como alimento altamente calórico (suplementação), com valor de DE de 15-20, a maltodextrina (**41**) é utilizada nas indústrias alimentícias, como substituinte da gordura de leite em iogurtes, sorvetes, sobremesas, produtos de panificação (com valor de DE de 2-5), como fonte de carboidratos em bebidas isotônicas (com valor de DE de 3-9) e nas indústrias farmacêuticas como espessante e surfactante.^{71,72}

Com a fórmula molecular geral $[(C_6H_{10}O_5)_n H_2O]$, a maltodextrina (**41**) apresenta diferenças significativas em comparação com os outros amidos naturais. Uma delas é sua alta solubilidade em água, lhe conferindo ótimas características a serem exploradas pela indústria de alimentos, que vão desde conservantes a modificadores de textura, além de intensificadores de volume e crioprotetores.⁷²

3.4. Xarope de milho com alto teor de frutose (HFCS)

Obtido através da hidrólise química e enzimática do amido de milho, o xarope de milho com alto teor de frutose, do inglês *High Fructose Corn Syrup* (HFCS), apresenta-se em três concentrações distintas nas formas líquidas: HFCS-90 (90% de frutose (**3**) e 10% de glicose (**2**)), HFCS-42 (42% de frutose (**3**) e 58% de glicose (**2**)) e HFCS-55 (55% de frutose (**3**)

e 45% de glicose (**2**)).^{38,74} Esse xarope, conhecido como isoglicose em alguns países, começou a ser produzido a partir da moagem úmida do milho, como ilustrado pela Figura 7, a partir da década de 70.³⁸ Surgiu nessa época como uma alternativa ao açúcar de cana ou beterraba, que eram vendidos a altos preços para as indústrias alimentícias. Comumente encontrado em refrigerantes, sucos, além de cereais matinais e produtos de panificação,^{13,38} o HFCS está cada vez mais presente (e em excesso) na mesa dos consumidores. Devido a presença de frutose em sua composição, é o único xarope de glicose apresentando doçura superior à sacarose. Além disso, existem outras vantagens para sua utilização, como maior solubilidade em soluções aquosas, resistência a cristalização, bem como seu emprego em menor quantidade nos produtos que se destina a adoçar, com significativa redução do valor calórico.^{38,74}

Seu consumo excessivo pode apresentar riscos à saúde, principalmente devido à completa absorção e rápida metabolização da frutose (**3**) no organismo, mais especificamente no fígado. A sobrecarga desse importante órgão estimula a lipogênese, resultando no acúmulo de gorduras nos adipócitos, também contribuindo para a resistência à insulina, ocasionando a intolerância à glicose (**2**) e posterior desenvolvimento de doenças metabólicas.¹³ Em contrapartida, quando ingerida em pequenas quantidades, a frutose (**3**) reduz consideravelmente a resposta glicêmica à ingestão de glicose (**2**), além de melhorar a tolerância à essa hexose, sem causar interferências frente à insulina e aos níveis de ácidos graxos. Entretanto, esses efeitos não são observados no seu uso prolongado, resultando em efeitos negativos, os quais se tornam mais proeminentes com o passar do tempo.¹³

3.5. Isomaltulose

Sendo um dissacarídeo natural composto por glicose (**2**) e frutose (**3**), a 6-O- α -D-glucopiranosil-

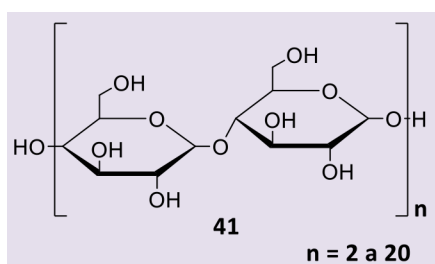


Figura 11. Representação da estrutura química da maltodextrina (**41**)⁷³

D-frutose (fórmula $C_{12}H_{22}O_{11}$)⁷⁵ apresenta cerca de 30-40% de doçura relativa à sacarose.⁵³ Sua produção ocorre a partir do rearranjo enzimático desse açúcar de mesa (Figura 12), podendo substituí-lo adequadamente, devido principalmente às suas propriedades não cariogênicas, além de reduzir a resposta glicêmica pós-prandial, o que o torna uma alternativa bastante viável para diabéticos e pré-diabéticos.^{75,76} Esse edulcorante é completamente hidrolisado (em glicose (2) e frutose (3)) e absorvido no intestino delgado, para ser assim metabolizado pelo organismo, mesmo ingerido em altas quantidades. O excedente à necessidade energética é excretado pela urina.⁷⁵

3.6. Ágave

O néctar de ágave ou mais comumente conhecido xarope de ágave, é um adoçante líquido extraído da seiva da planta *Agave tequilana*, popularmente conhecida como ágave-azul. Em sua composição se pode encontrar xilose (43), frutose (3), glicose (2), sacarose (1) e maltose (19), além de carboidratos mais complexos, como seu principal polissacarídeo, chamado inulina (44) (Figura 13). Após a extração, o caldo é aquecido ou tratado com enzimas, com o objetivo de hidrolisar os carboidratos mais complexos em açúcares

livres, para ser então concentrado em xarope. No processo de cozimento desse xarope, a inulina (42) é convertida por meio de hidrólise ácida ou enzimática em frutose (3) (concentração igual a 90%).⁷⁷ Mesmo apresentando alta concentração de frutose (3), o ágave contém nutrientes antioxidantes, fitoquímicos que podem auxiliar na manutenção da saúde cardiovascular.^{77,78}

3.7. Açúcares de polióis

Também conhecidos como álcoois polihídricos, os polióis são compostos obtidos através da hidrogenação de seus respectivos açúcares, por meio de uma reação de redução.⁸⁰ Alguns exemplos dessa classe e seus precursores são, respectivamente: xilitol (5) e xilose (43), sorbitol (4) e glicose (2), eritritol (6) e eritritose (45), isomaltitol (10) e isomaltulose (42), maltitol (15) e maltose (19), assim como lactitol (14) e lactose (46). Geralmente, eles não diferem muito entre si quanto ao processo de obtenção e a forma de absorção pelo organismo.

São considerados adoçantes naturais dietéticos, podendo em alguns casos serem ingeridos por diabéticos, sem limitações quanto à quantidade.⁸¹ Porém, em grandes quantidades, a absorção dos polióis é diminuída, pois não seriam completamente digeridos, sendo fermentados no

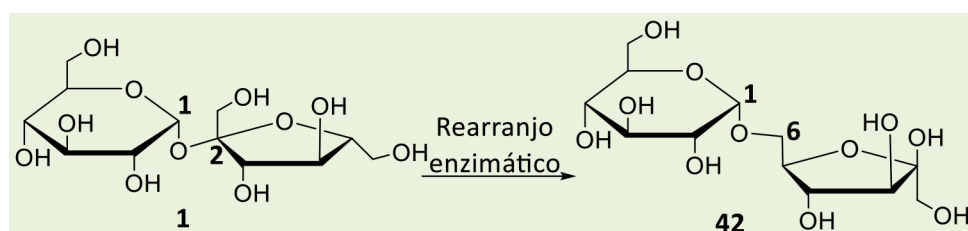


Figura 12. Reação de obtenção da isomaltulose (42) a partir do rearranjo enzimático de sacarose (1), destacando os carbonos 1/6 e 1/2, respectivamente⁷⁵

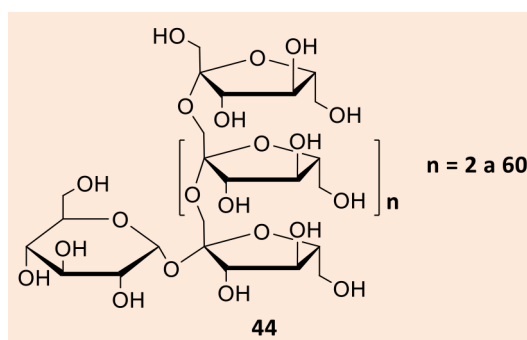


Figura 13. Representação da estrutura química da inulina (44), para a qual “n” pode variar entre 2 e 60⁷⁹

intestino grosso, mais especificamente no cólon. Neste caso, os efeitos adversos são comumente observados no final do sistema digestório, tais como diarreia, flatulência e frequentes ruídos intestinais.⁸²

Xilitol

Desde a década de 60, o xilitol (**5**) é empregado em produtos alimentícios como adoçante, sendo explorado, principalmente devido à sua característica de prevenir a formação de cáries dentárias,⁸³ por não ser metabolizado pelas bactérias causadoras dessa doença bucal.⁸¹ Pertencente a classe dos polióis, esse açúcar de álcool com o nome químico (2*S*,4*R*)-pentano-1,2,3,4,5-pentol e fórmula molecular C₅H₁₂O₅, pode ser encontrado em pequenas quantidades em frutas, vegetais e cogumelos, além de ser gerado como um intermediário durante o metabolismo de glicose (**2**) no organismo.^{81,83} Quimicamente sua obtenção se dá por meio da hidrogenação catalítica de xilose (**43**) (Figura 14), conhecido como açúcar da madeira, o qual é reduzido após a adição de uma molécula de hidrogênio (H₂) catalisada por um metal, usualmente Níquel Raney.^{81,84} Comercialmente, sua produção inclui os processos de purificação e cristalização.⁸²

Há uma grande demanda por novos métodos baratos de obtenção de xilitol (**5**), como a implementação de micro-organismos produtores naturais. Contudo, algumas dessas fontes são patogênicas e portanto, não podem ser utilizadas pela indústria alimentícia. Ademais, novos estudos utilizando bactérias e leveduras vêm demonstrando resultados promissores, no entanto ainda não há aplicação industrial desses métodos.^{86,87} Xilitol (**5**) pode ser metabolizado por duas vias: direta e indireta, sendo a primeira majoritariamente absorvida pelo fígado, por

meio da via das pentoses-fosfato e a segunda pela microbiota intestinal, através de degradação fermentativa, metabolizando a porção não absorvida pela via direta, além de ter absorção incompleta, podendo ser baixa e lenta.^{81,82} Mesmo possuindo poder adoçante semelhante à sacarose^{53,82} e estando presente em dietas baseadas em baixo valor de carboidratos,⁸⁸ seus efeitos adversos são sintomas gastrointestinais, que incluem diarreia, acúmulo de gases, dor e desconforto abdominal, em alguns casos causados pela ingestão de altas doses, devido, principalmente à baixa absorção desse açúcar de álcool de cinco carbonos.^{89,90}

Sorbitol

Com mais de 60 anos no mercado, além de edulcorante, atualmente o sorbitol (**4**) é utilizado nas indústrias alimentícia e farmacêutica, principalmente por ser um ótimo conservante e aditivo que afere melhor sabor ao produto que se destina.⁸¹ É obtido por meio da hidrogenação catalítica (Ni) de glicose (**2**) (Figura 15), da sacarose (**1**) e também do amido, sendo a glicose (**2**) amplamente empregada devido ao seu baixo custo e sua elevada disponibilidade comercial. Esse adoçante apresenta porcentagem de doçura relativa a sacarose entre 50 e 70%.^{81,91} Com o nome químico (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol e fórmula molecular C₆H₁₄O₆, quando sorbitol (**4**) é ingerido em altas quantidades pode levar a dor abdominal, danos aos rins, aos tecidos nervosos e a retina.⁸¹

Eritritol

Os açúcares de álcoois são produzidos majoritariamente pela hidrogenação catalítica de dissacarídeos e monosacarídeos, com exceção de eritritol (**6**).⁵³ Além de possuir menor valor calórico,

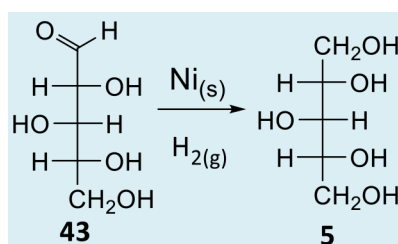


Figura 14. Reação de obtenção de xilitol (**5**) através da hidrogenação catalítica de xilose (**43**), utilizando catalisador Níquel Raney na faixa de temperatura de 100 a 145 °C e pressão acima de 5 Mpa⁸⁵

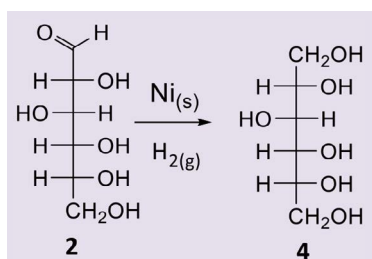


Figura 15. Reação de obtenção de sorbitol (**4**) através da hidrogenação catalítica de glicose (**2**), utilizando níquel como catalisador a 120 °C e 10 atm de hidrogênio⁹²

esse poliol com o nome químico (2R,3S)-1,2,3,4-butanotetraol e fórmula molecular $C_4H_{10}O_4$, difere dos demais constituintes desse grupo quanto a sua maior tolerância digestiva, podendo ser empregado em diversos ramos, como adoçante de baixa caloria na forma de pó ou em bebidas e em pastilhas mastigáveis, na indústria alimentícia, podendo também ser utilizado como hidratante na indústria de cosméticos.⁹³

Mesmo derivando de um monossacarídeo, como eritritose (**45**), (Figura 16), seu processo de obtenção ocorre através de fermentação, utilizando micro-organismos como: *Aspergillus niger* e *Penicillium herquei*, assim como *Moniliella magachiliensis*, *Candida magnoliae* e *Yarrowia lipolytica*.⁹³

Com doçura entre 60 a 80% em relação à sacarose,^{53,91} esse poliol de quatro átomos de carbonos é prontamente absorvido pelo intestino delgado (cerca de 90% do total ingerido por via oral) e excretado pela urina sem qualquer degradação. A porção restante é fermentada pelas bactérias intestinais, o que lhe confere um valor energético nulo, uma vez que não é metabolizado pelo organismo.⁵³

3.8. Estévia

Chamada de *Stevia reubadiana*, seu arbusto é nativo do Paraguai, também cultivado na China, Brasil, Europa, Canadá e Japão.⁵¹ Utilizado em licores destilados, confeitos, molho de soja,

alimentos para bebês, laticínios e adoçantes de mesa.⁸¹ A produção de estévia ocorre por meio de extração, podendo ser em água ou metanol, no qual se retira compostos glicosilados presentes na planta, como esteviol (**47**) (Figura 17), esteviosídeo (**16**) (presente em maior quantidade) e o rebaudiosídeo A (**48**) (Figura 17) (presente em menor teor – com maior poder edulcorante), que podem ser de 200 a 300 vezes mais doce do que a sacarose, de acordo com análise sensorial (podendo ser medida por três diferentes métodos: a) teste de discriminação – conhecido como método de escolha forçada entre 2 alternativas (ou 2-AFC); b) método de classificação – avalia a intensidade sensorial atribuída com base em uma escala de intervalo; c) estimativa de magnitude – as amostras são avaliadas em comparação à amostras de referência previamente distribuídas).^{51,81,95} Além de ser livre de calorias, esse edulcorante natural amplamente utilizado, tem apresentado efeitos benéficos na regulação dos níveis séricos de glicose (**2**) e insulina,⁹⁶ sendo utilizada em vários países pelo mundo para o controle natural do diabetes.⁹⁷ Destaca-se também por, após a ingestão, seus metabólitos serem completamente eliminados pela urina, não sendo armazenados.⁸¹

3.9. Xarope de Ácer

Mais comumente conhecido como xarope de bordo, é um adoçante obtido a partir da extração da seiva de Ácer (*Acer saccharum*), que tem em

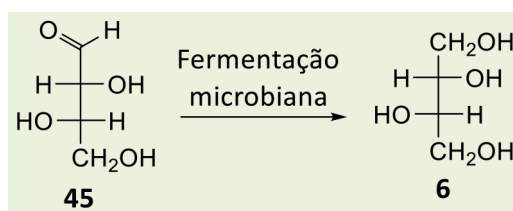


Figura 16. Reação de obtenção de eritritol (**6**) através de fermentação microbiológica de eritritose (**45**)⁹⁴

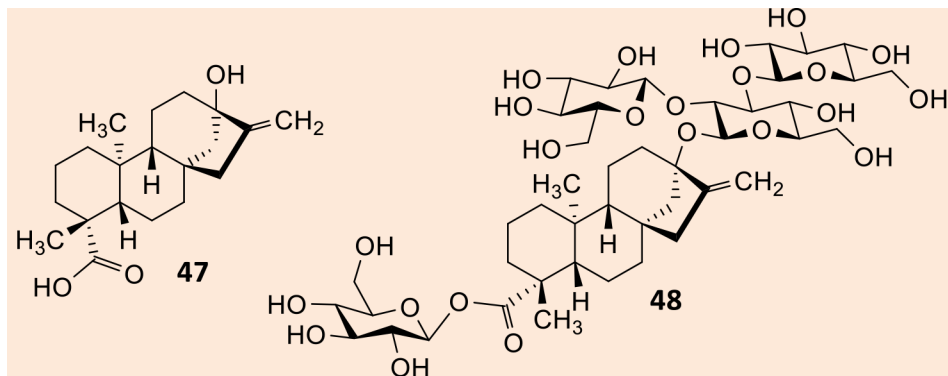


Figura 17. Representação da estrutura química do esteviol (**47**) e rebaudiosídeo A (**48**), obtidos através de extração aquosa^{50,81}

sua composição, assim como o mel, uma gama de compostos polifenólicos, incluindo ácido abscísico (**39**).^{98,99} Esses compostos têm um papel importantíssimo na regulação do crescimento e de outros fatores essenciais para o desenvolvimento da planta. Na saúde humana, podem ter impacto benéfico, principalmente na redução de doenças cardiometabólicas, tornando-se alvo de pesquisa devido ao seu elevado potencial terapêutico.⁵

Produzido majoritariamente no Canadá, seguido de perto pelos Estados Unidos, é obtido através da evaporação em alta temperatura da seiva aquosa coletada de árvores de bordo, originando um líquido mais concentrado de carboidratos (principalmente sacarose (**1**)), de coloração mais escura. Durante o processo, as características organolépticas do xarope se desenvolvem.^{98,99}

3.10. Glicirrizina

Triterpenóide (Figura 18) obtido a partir de raízes da planta *Glycyrrhiza glabra*, é comumente conhecido como alcaçuz, nativo da região do

Mediterrâneo e da China, hoje cultivado em muitos países como França, Itália, Espanha, Rússia, EUA, Inglaterra, entre outros. Encontrado sob as formas de sais de potássio e de cálcio do ácido glicirrízico (C₄₂H₆₂O), esse aditivo edulcorante é 100 vezes mais doce que a sacarose, além de ser utilizado na indústria alimentícia. Também é encontrado como expectorante em misturas para tosse e aditivo aromatizante, bem como em outras atividades farmacológicas relacionadas, como anti-inflamatória, anti-úlceras, anti-alérgica, entre outras.^{51,100}

4. Adoçantes Artificiais

Adoçantes artificiais são aditivos alimentares encontrados em uma variedade de alimentos e bebidas comercializados como: doces, pães, sucos, sorvetes, geleias, gomas de mascar, refrigerantes, produtos lácteos e dezenas de outros alimentos e bebidas. Geralmente, são substâncias de valor

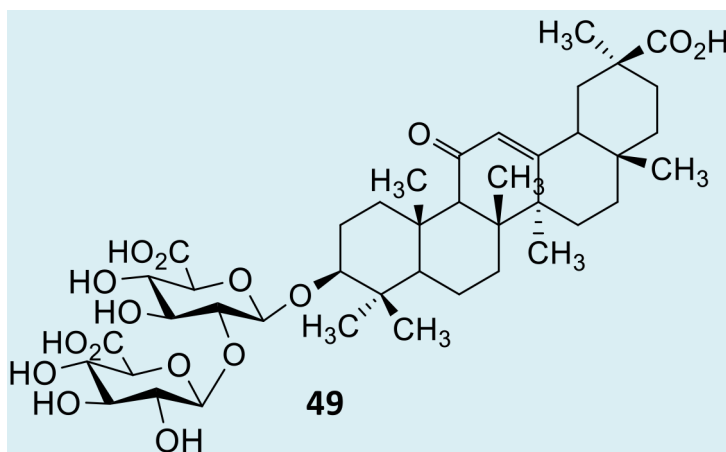


Figura 18. Representação da estrutura química do triterpenóide glicirrizina (**49**)¹⁰⁰

energético nulo ou baixo, que fornecem doçura aos alimentos e bebidas, substituindo o açúcar.¹⁰⁰ A utilização de adoçantes artificiais pode ser recomendada/adequada para pessoas que apresentam certas restrições dietéticas, isto é, pessoas diabéticas e/ou obesas.^{101,102} Os adoçantes artificiais aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*) nos EUA são: acesulfame-K (**7**), aspartame (**8**), ciclamato de sódio (**9**), sacarina (**11**), sucralose (**12**), neotame (**13**) e alitame (**50**) o qual tem sua síntese mostrada na Figura 36.¹⁰¹

4.1. Sacarina

O primeiro adoçante artificial descoberto foi a substância sacarina (**11**). Sua descoberta ocorreu em 1879, enquanto o químico russo Constantin Fahlberg e o químico estadunidense Ira Remsen estudavam os mecanismos de oxidação da substância *o*-toluenosulfonamida (**51**), no laboratório da Universidade Johns Hopkins. Durante sua pesquisa, uma substância acidentalmente espirrou em seu dedo e, ao provar, ele constatou que ela tinha sabor doce. Baseado em suas observações e em seu conhecimento das pesquisas realizadas, o cientista constatou a existência de sacarina (**11**). Apresentando o nome químico 1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona, a substância sacarina (**11**) é um derivado sulfonamídico do tolueno (**52**). É comumente utilizada em refrigerantes, assados, geleias, chicletes, doces, vitaminas, medicamentos, produtos cosméticos (pasta de dente, enxaguatório bucal e brilho labial). Em 1900, a referida substância começou a ser utilizada e teve sua aprovação pela FDA em 1970.¹⁰³

Síntese da sacarina

Uma das rotas sintéticas mais eficientes e utilizadas para a síntese de sacarina (**11**), desenvolvida em 1879, está exemplificada na Figura 19, a qual foi planejada por Fahlberg e Remsen. Inicialmente, o tolueno (**52**) reage com

ácido sulfúrico (H_2SO_4) em pentacloreto de fósforo (PCl_5). No caso, o isômero *orto* é predominante, gerando cloreto de *o*-toluenossulfonila (**53**). Logo, **53** é separado e por meio de uma reação com amônia (NH_3) é convertido na sulfonamida **51**, a qual é oxidada com permanganato de potássio ($KMnO_4$). Nesta última etapa, a oxidação do substituinte metila leva à formação do ácido carboxílico correspondente, que após ciclização dá origem ao produto desejado (**11**).¹⁰⁴

A sacarina (**11**) é 300 vezes mais doce que a sacarose e apresenta 0 kcal/g, considerando a ingestão de 16 mg da referida substância. Ela não é absorvida ou metabolizada no trato gastrointestinal, sendo excretada pelos rins, o que não afeta os níveis de insulina no sangue. No entanto, sabe-se que sacarina (**11**) é consumida por dezenas de milhões de pessoas e por isso as preocupações quanto à sua ingestão são de grande interesse para a saúde pública. Para tanto, segundo a Organização Conjunta de Agricultura e Alimentação/Comitê de Peritos da Organização Mundial da Saúde sobre Alimentos, sua ingestão diária aceitável é de 5 mg/kg de peso corporal.¹⁰⁵

Efeitos nocivos do consumo de sacarina

Na literatura são descritos diversos estudos a respeito dos efeitos nocivos que a ingestão de sacarina (**11**) pode ocasionar para a saúde, podendo resultar em danos mutagênicos, câncer de bexiga e danos significativos ao estômago, de acordo com estudos em roedores. Acredita-se que a ingestão desta substância esteja diretamente relacionada ao aumento de apetite, podendo resultar em ganho de peso.¹⁰⁵

Além disso, em 1994, foram registrados casos de hepatotoxicidade em indivíduos que haviam ingerido medicamentos que apresentavam sacarina (**11**) em sua composição (Figura 20).¹⁰⁴ Como a sacarina (**11**) apresenta potencial efeito carcinogênico, sua comercialização foi proibida no Canadá e nos Estados Unidos em 1991.¹⁰³ Entretanto, a substância voltou a ser

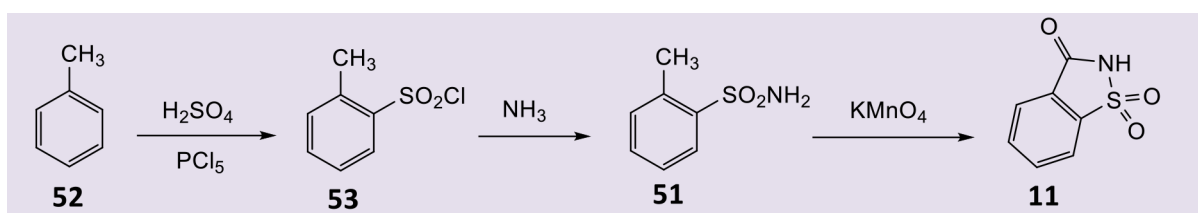


Figura 19. Rota sintética para a obtenção de sacarina (**11**)

comercializada como aditivo alimentar em 2000, após os dados não serem ratificados, uma vez que os trabalhos voltados a carcinogenicidade em modelos animais utilizaram doses muito elevadas, podendo chegar a 2 g/Kg.^{103,105}

4.2. Aspartame

O adoçante aspartame (8) foi descoberto em 1965. Sua descoberta ocorreu acidentalmente pelo químico Jim Schlatter, da empresa farmacêutica G.D. Searle, que estava pesquisando novas alternativas para o tratamento da úlcera gástrica, se baseando na síntese a partir de quatro aminoácidos diferentes, incluindo a fenilalanina (22) e o aspartato (23). Enquanto Schlatter aquecia a mistura em um frasco, algumas gotas espirraram em seu dedo e, ao provar, ele constatou que ela tinha sabor doce. Primeiramente, pensou que se tratava de um pouco de açúcar do café da manhã. No entanto, isso não poderia ser real, pois suas mãos estavam limpas quando havia chegado no laboratório. Então, o cientista concluiu que o sabor só poderia ser proveniente do frasco utilizado na experiência. Como as substâncias não eram consideradas tóxicas, ele provou a mistura e reconheceu o sabor doce que, por sinal, era

o mesmo que havia sentido em suas mãos. A partir de então, o cientista iniciou seus estudos e finalmente descobriu que a substância se tratava do aspartame (8).¹⁰⁶

O aspartame (8), denominado quimicamente como o éster 1-metílico da *N*-(*L*-α-aspartil)-*L*-fenilalanina, é um dipeptídeo composto por dois aminoácidos (fenilalanina (22) e aspartato (23))¹⁰⁷ e foi aprovado pela FDA em 1984 (Figura 21). Em 1996 foi aprovado pela FDA para uso em alimentos e bebidas. Desde então, ele tem sido utilizado por centenas de milhões de pessoas mundialmente em mais de 6000 produtos, sendo frequentemente encontrado em refrigerantes, doces, alimentos e medicamentos.¹⁰³

Síntese do aspartame

A síntese de aspartame (8), majoritariamente, envolve dois processos, conhecidos como processos Z e F. No processo Z (Figura 22), primeiramente ocorre desidratação do ácido benziloxicarbonil-*L*-aspártico (54) na presença de anidrido acético (Ac₂O). Posteriormente, o anidrido (55) é acoplado com o éster metílico da *L*-fenilalanina (56) na presença de tolueno (52), dando origem a uma mistura de isômeros α (57)

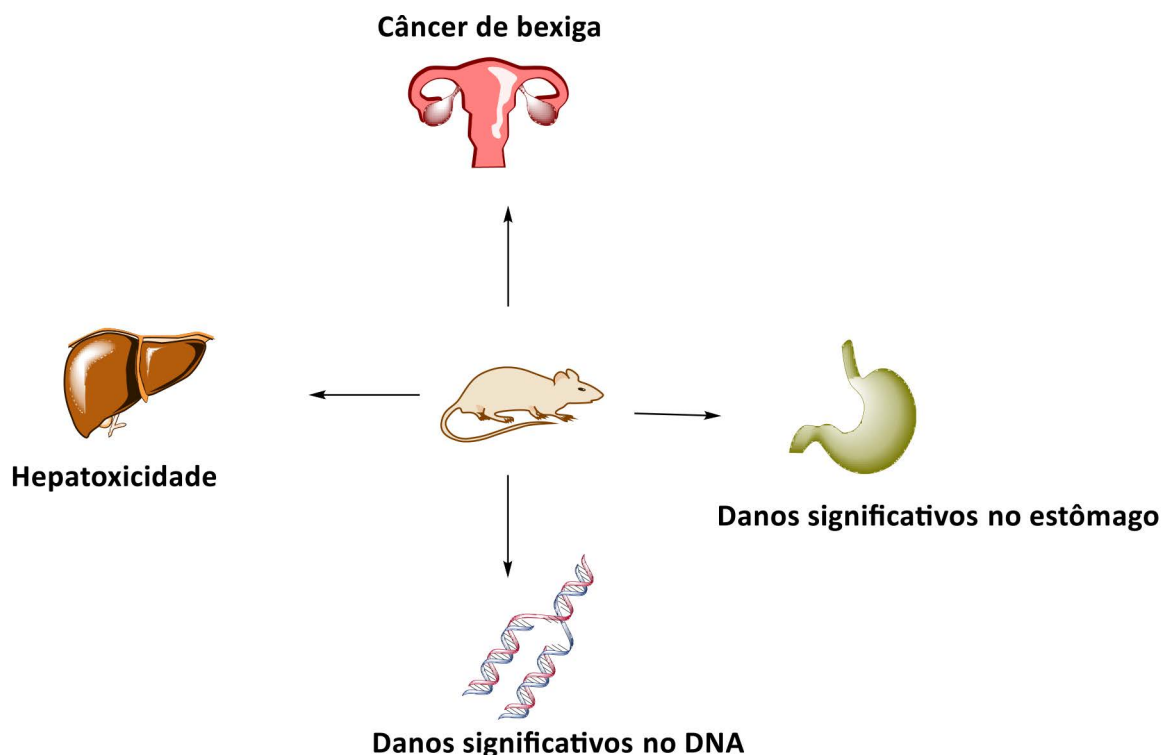


Figura 20. Potenciais efeitos nocivos, ocasionados pelo consumo de sacarina (11), de acordo com estudos envolvendo roedores^{103,105}

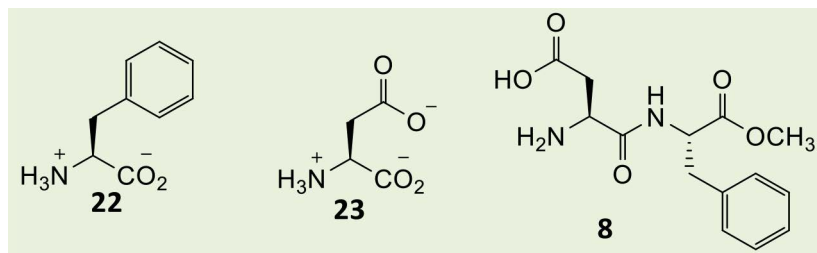


Figura 21. Estruturas químicas dos aminoácidos fenilalanina (**22**) e aspartato (**23**), além do aspartame (**8**). Aminoácidos isolados estão representados na forma zwitteriônica, enquanto os grupos das cadeias laterais estão com estado de protonação correspondente ao meio intracelular (pH 7,4)

e β (**58**) benziloxycarbonila. Em seguida, o grupo protetor benziloxycarbonil (Z) (**59**) é removido por meio de uma reação de hidrogenação catalítica com paládio (Pd). Então, carbonato de sódio (Na_2CO_3) é adicionado à mistura de isômeros a fim de se ajustar o pH, formando aspartame (**8**) no processo de cristalização (Figura 22).¹⁰⁸

O processo F (Figura 23) envolve a proteção do grupo amino do aspartato (**23**) com o grupo formila, por meio de uma reação entre aspartato (**23**) e anidrido acético (Ac_2O), na presença de ácido fórmico (CH_2O_2) (**60**). Simultaneamente, ocorre uma reação de desidratação e se forma o anidrido (**61**). Então, **61** é acoplado com a fenilalanina (**22**) ou com **56** em ácido acético (AcOH) e acetato de metila ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$). Com isso, se formam as misturas dos produtos α (**62**) e β (**63**), as quais são submetidas à reação de esterificação com metanol aquoso ($\text{CH}_3\text{OH}_{\text{aq}}$) na presença de ácido clorídrico (HCl), formando preferencialmente o cloridrato de α -aspartame (**64**) cristalizado, que será então neutralizado para, finalmente, formar o aspartame (**8**).¹⁰⁸

O aspartame (**8**) é cerca de 200 vezes mais doce que a sacarose e apresenta 4 kcal/g. Uma

vez ingerido, o aspartame (**8**) é degradado no lúmen intestinal em fenilalanina (**20**), aspartato (**23**) e metanol (**65**). Posteriormente, α -aspartame (**64**) é também degradado em ácido fórmico (**60**), formaldeído (**66**) e dicetopiperazina (**67**), os quais são absorvidos pelo sangue e metabolizados no organismo (Figura 24).¹⁰⁹

Efeitos nocivos do consumo de aspartame

Estudos realizados com roedores revelaram o potencial carcinogênico (linfoma, leucemia, tumores do trato urinário e tumores neurológicos) do aspartame (**8**) em uma dose diária de 20 mg/kg, mesmo sendo a ingestão diária máxima aceitável de 40 mg/kg de peso corporal. Segundo estes mesmos estudos, há também forte associação de **8** com diabetes tipo 2, parto prematuro, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e alterações histopatológicas nas glândulas salivares (Figura 25).¹⁰⁹

Vale ressaltar que a produção de fenilalanina (**22**), resultante da degradação de aspartame (**8**), pode atingir níveis tóxicos em pessoas portadoras de fenilcetonúria (PKU), doença

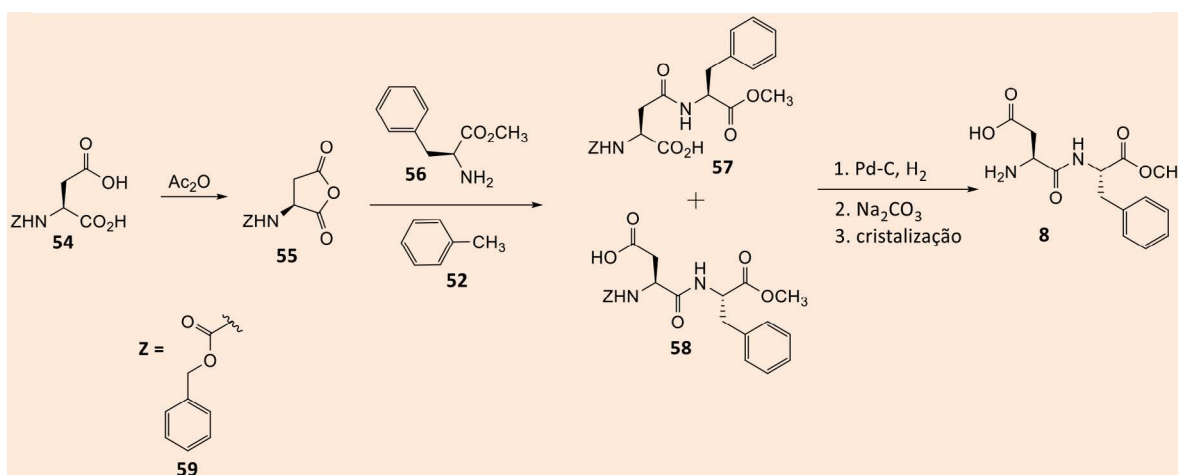


Figura 22. Síntese de aspartame (**8**) pelo processo-Z

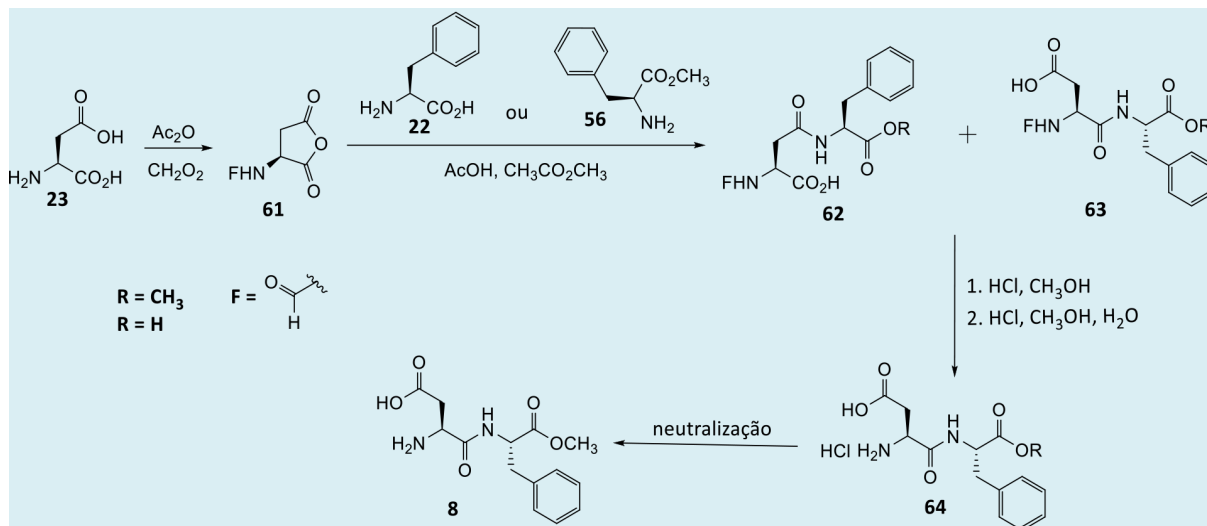


Figura 23. Síntese de aspartame (8) pelo processo-F

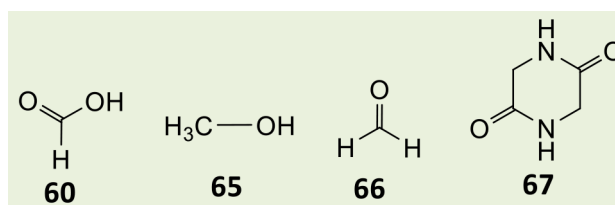


Figura 24. Estruturas químicas do ácido fórmico (60), metanol (65), formaldeído (66) e dicetopiperazina (67)

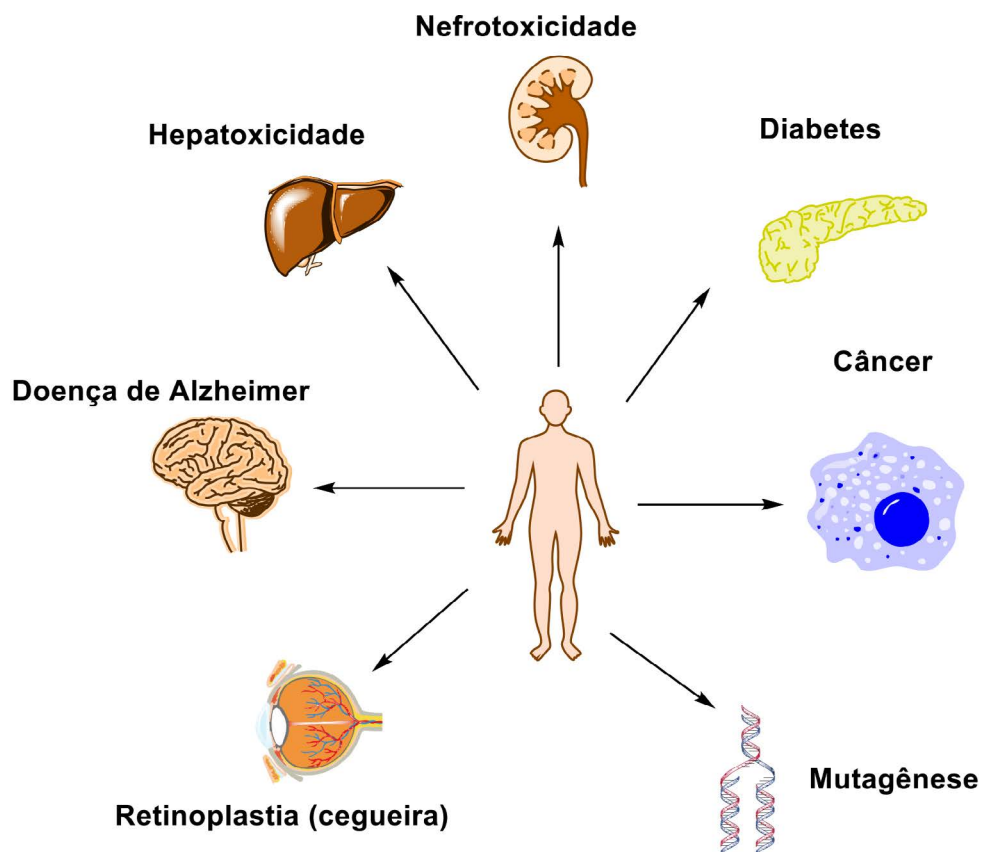


Figura 25. Principais efeitos nocivos ocasionados pelo consumo de aspartame (8)¹⁰⁹

hereditária causada pela deficiência ou ausência da enzima fenilalanina hidroxilase, necessária para converter fenilalanina (**22**) em tirosina (**68**). Trata-se de um distúrbio caracterizado pelo acúmulo de fenilalanina (**22**) no sangue, nos tecidos e na urina, podendo causar deficiência intelectual, convulsões e outros problemas médicos. No caso, como a fenilalanina (**22**) está em excesso no organismo, ela pode competir com a nicotianamina amino transferase (NAAT), transportador de fenilalanina (**22**) e comprometer a produção de norepinefrina (**69**), epinefrina (**70**), serotonina (**71**) e dopamina (**72**) ou também competir pelos receptores *N-metil D-Aspartato* (NMDA), causando deterioração dos neurônios cerebrais.¹⁰⁹

Além disso, aspartame (**8**) pode ser tóxico para o Sistema Nervoso Central (SNC), podendo atingir regiões que afetam significativamente a memória, a aprendizagem e o comportamento do indivíduo, como o córtex cerebral e o córtex cerebelar. A fenilalanina (**22**) apresenta um papel fundamental na regulação de neurotransmissores. No entanto, esta substância consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e quando está em excesso no organismo, é capaz de deteriorar os neurônios cerebrais.¹¹⁰ A presença de aspartame (**8**) pode reduzir os níveis de glicose (**2**) nas células, bem como o metabolismo oxidativo. Sendo assim, o piruvato (**73**) não seria convertido em acetilCoA (**74**), necessário para a produção de acetilcolina (ACh) nas sinapses, causando neurodenervação e, conseqüentemente, relacionando **8** com a Doença de Alzheimer (DA) (Figura 26).¹¹⁰

Um estudo realizado com roedores, no Centro Nacional de Pesquisa do Egito, constatou que

a ingestão excessiva de aspartame (**8**) por um longo período de tempo causa aumento do estresse oxidativo no cérebro, prejudicando a memória cognitiva dos animais. Segundo Abdel-Salam e colaboradores, o estresse oxidativo exige alta produção de adenosina, fazendo com que o cérebro consuma oxigênio (O₂) rapidamente. A maior demanda de O₂ interfere na função da mitocôndria, responsável pelo processo de respiração celular.¹¹¹

Adicionalmente, o aminoácido aspartato (**23**) é um importante neurotransmissor excitatório no SNC, juntamente com glutamato (**24**). Dessa forma, o aspartato (**23**) contribui para a ocorrência da despolarização da membrana pós-sináptica.¹¹⁰ O metanol (**65**), liberado pela degradação de aspartame (**8**), dá origem ao formaldeído (**66**) e dicetopiperazina (**67**) e uma série de substâncias tóxicas, potencialmente carcinogênicas e mutagênicas.⁸⁸ O DNA danificado poderia fazer com que a célula funcionasse inadequadamente ou ter uma homeostase desequilibrada.¹¹⁰ É importante destacar que, a conversão de metanol (**65**) em formaldeído (**66**), na retina do olho, pode causar cegueira.¹¹⁰

4.3. Acesulfame de potássio (Acessulfame-K)

O acessulfame-K (**7**) foi descoberto em 1967 por Karl Clauss e H. Jensen, na indústria química alemã Hoechst AG, em Frankfurt. O objetivo dos pesquisadores era produzir um novo composto com um novo sistema de anéis. Para tanto, eles reagiram isocianato-2-buteno (**75**) e ácido 4-(fluorossulfonyl) benzóico (**76**) e o composto formado acidentalmente

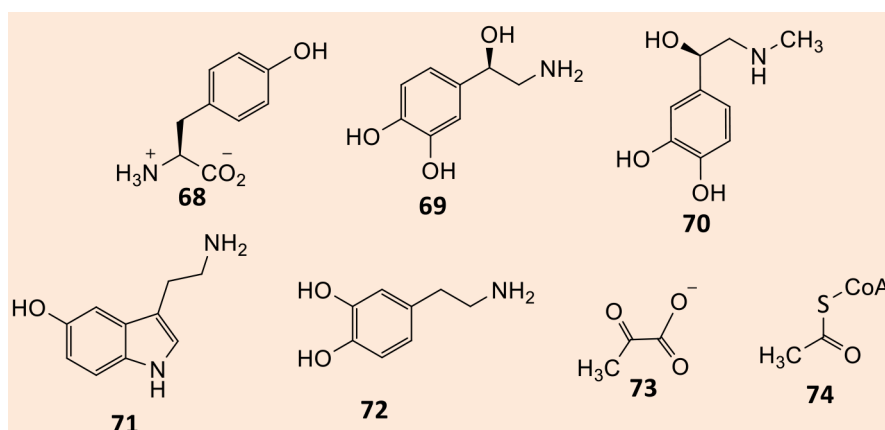


Figura 26. Estruturas químicas da tirosina (**68**), norepinefrina (**69**), epinefrina (**70**), serotonina (**71**), dopamina (**72**), piruvato (**73**) e acetilCoA (**74**)

foi derramado no dedo de Claus. Ele então provou a substância, verificando a presença de sabor doce. Conseqüentemente, ele iniciou seus estudos e descobriu que a substância se tratava do acessulfame-K (**7**) (Figura 27).¹¹²

O adoçante acessulfame-K (**7**), com o nome químico 6-metil-1,2,3-oxatiazina-4(3H)-ona-2,2,dióxido, obteve sua aprovação pela FDA em 1988 para ser utilizado em doces, bebidas, gomas de mascar, produtos lácteos e panificação.¹⁰¹

Síntese do acessulfame-K

Para a síntese de acessulfame-K (**7**), isocianato de clorossulfonila ou isocianato de fluorossulfonila (**77**)

pode reagir com propino (**78**), ácido acetoacético (**79a**), acetoacetato de metila (**79b**) ou acetilacetona (**79c**), formando intermediários *N*-(clorossulfonila) ou *N*-(fluorossulfonila) (**81**) e (**82**). Em uma das abordagens possíveis, *N*-(clorossulfonil) ou *N*-(fluorossulfonil) acetoacetamida (**80**) pode ser formada a partir da reação entre **77** com acetona. Posteriormente, **80** pode ser ciclizado após reagir com hidróxido de potássio (KOH) em metanol (CH₃OH), formando o acessulfame-K (**7**) (Figura 28).¹⁰⁸

O poder adoçante de acessulfame-K (**7**) é 200 vezes maior que a sacarose e apresenta 0 kcal/g.¹⁰⁷ O acessulfame-K (**7**) não é metabolizado pelo organismo, entretanto, a ingestão máxima permitida é de 9 a 15 mg/Kg de peso corporal.¹⁰¹

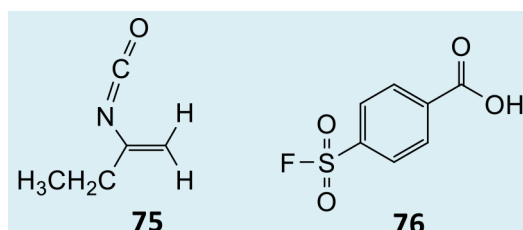


Figura 27. Estruturas químicas de isocianato-2-buteno (**75**) e ácido 4-(fluorossulfonil) benzóico (**76**)

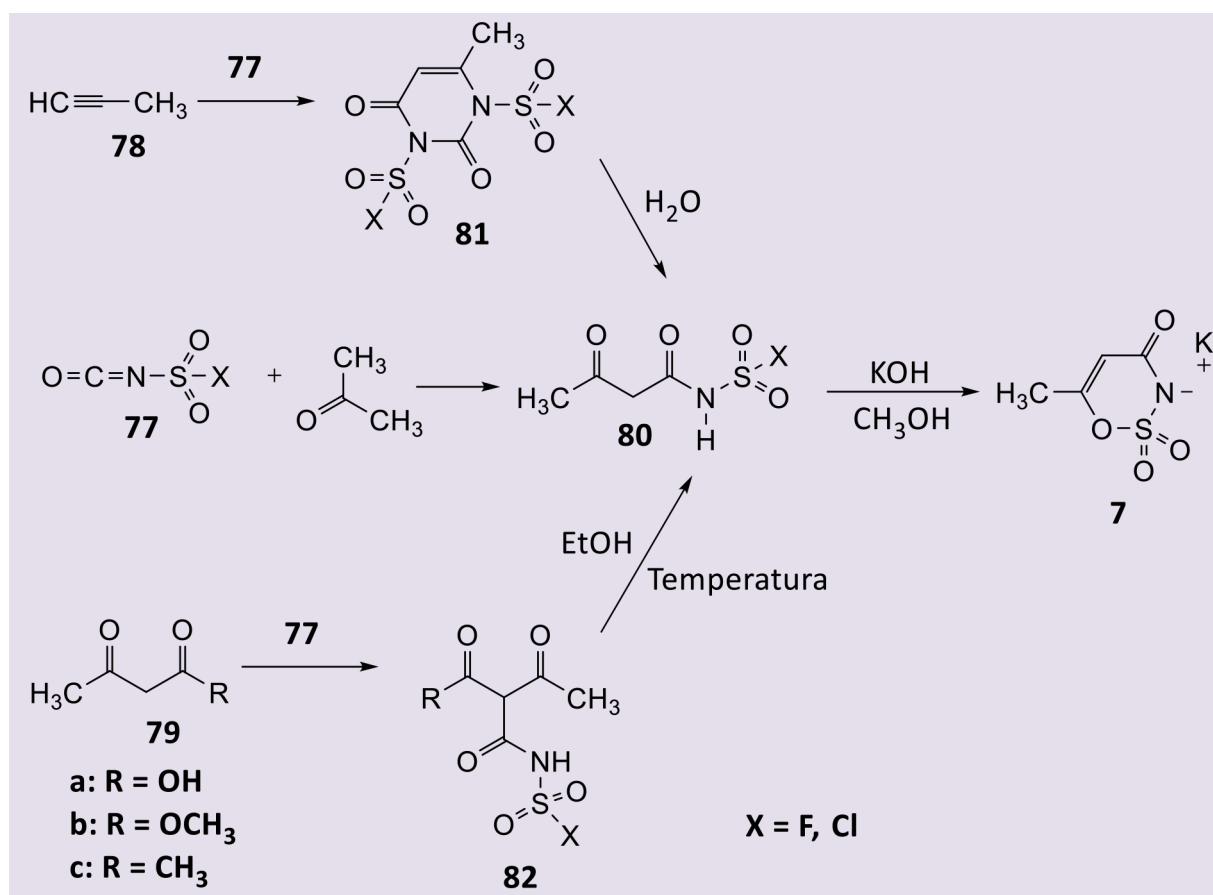


Figura 28. Síntese de acessulfame-K (**7**)

Efeitos nocivos do consumo de acessulfame-K

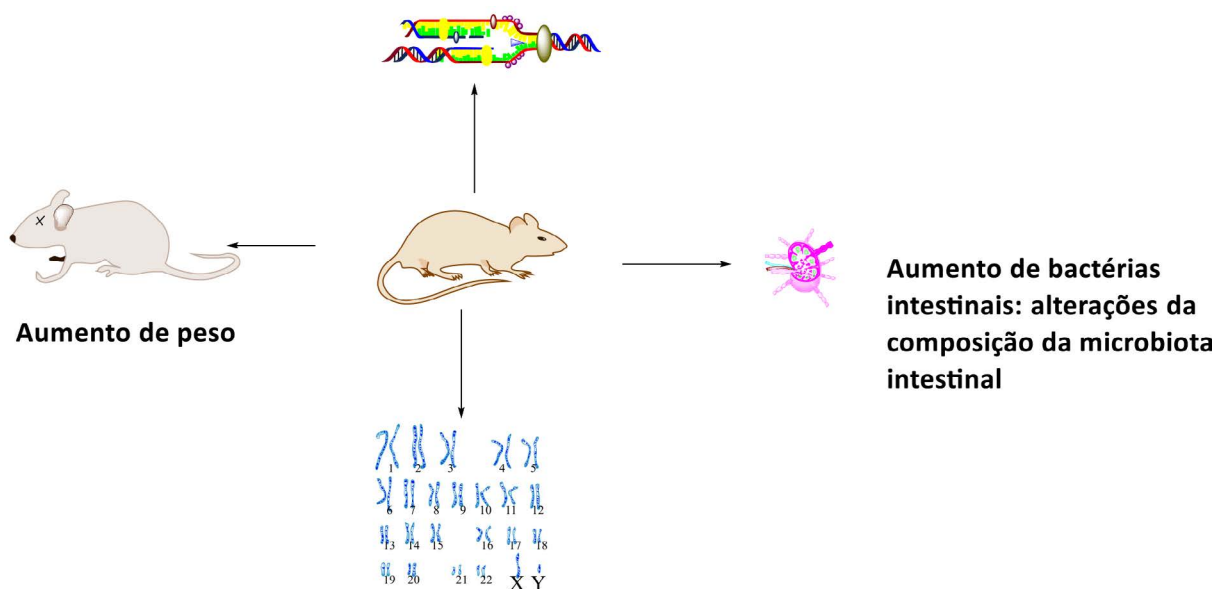
Bian e colaboradores,¹¹³ na Universidade de Geórgia, realizaram testes com roedores em uma dose de 37,5 mg/Kg/dia do adoçante por um período de quatro semanas. Analisando-se os resultados, foi possível observar que eles apresentaram significativo aumento de peso. Além disso, verificou-se que a ingestão de acessulfame-K (7) provocou o aumento de bactérias no intestino dos animais alterando significativamente a composição da microbiota intestinal. Posteriormente, constatou-se que o consumo do adoçante favoreceu a ocorrência de alterações genéticas, isto é, o decréscimo dos genes envolvidos no metabolismo energético. O adoçante contribuiu fortemente para a abundância de genes relacionados a síntese de lipopolissacarídeos (LPS) que, por sua vez,

possibilitam a ocorrência de inflamação crônica no indivíduo afetado (Figura 29).¹¹³

Ademais, o consumo de acessulfame-K (7) pelos roedores ocasionou distúrbios no perfil metabólico fecal, o que conseqüentemente favoreceu o decréscimo de metabólitos como o ácido láctico (83), o ácido succínico (84) e o glicerol (85). Constatou-se ainda aumento de ácido cólico (86), diminuição de ácido deoxicólico (87) nas fezes dos animais e aumento na concentração de ácido pirúvico, um metabólito relacionado ao metabolismo energético (Figura 30).¹¹³

4.4. Sucralose

Em 1976, a sucralose (12) foi descoberta por cientistas da Tale & Lyle em colaboração com pesquisadores do Queen Elizabeth College, na Universidade de Londres. Com o intuito de se



Abundância de genes relacionados à síntese de lipopolissacarídeos (LPS)

Figura 29: Efeitos nocivos ocasionados pelo consumo de acessulfame-K (7)

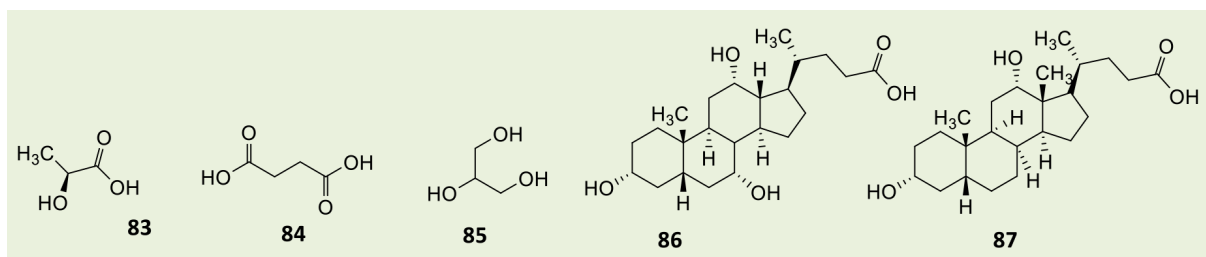


Figura 30. Estruturas químicas de ácido láctico (83), ácido succínico (84), glicerol (85), ácido cólico (86) e ácido deoxicólico (87)

utilizar o composto sacarose (**1**) para produção de intermediários químicos, bem como de se aplicar seus derivados sintéticos industrialmente, Leslie Hough e o químico indiano Shashikant Phadnis, observaram que esses açúcares consistiam na molécula de sacarose (**1**) substituindo grupos hidroxila (OH) por halogênios, tais como cloro (Cl) e bromo (Br). Ao testar as substâncias, os pesquisadores observaram que esses halogênios promoviam mudanças notáveis na doçura da molécula, constatando que a cloração da sacarose (**1**) promoveu aumento na intensidade da doçura, não comprometendo a qualidade do sabor.⁸¹

A sucralose (**12**), também conhecida como 4,1,6-triclorosucralose, é um dissacarídeo substituído. Foi aprovado pela FDA em 1998. Em 2008, mais de 80 países aprovaram a sua comercialização como adoçante. É comumente utilizado em sucos naturais, gelatinas, sobremesas à base de laticínios, chás, produtos de panificação, entre outros.¹¹⁴

Síntese da sucralose

A síntese de sucralose (**12**) envolve uma série de etapas de proteção e desproteção, por meio das quais o grupo hidroxila na posição 4 pode ser convertido ao átomo de cloro com inversão de configuração. Assim, os grupos hidroxila primários são protegidos com o grupo trifenilmetílico (Tr), enquanto os secundários são acetilados com Ac₂O. A desproteção dos grupos hidroxila primários dão origem a **89**. O grupo acetila em C-4 da glicose migra para o grupo hidroxila primário quando **89** é aquecido a 125 °C sob refluxo em 4-metil-pentan-2-ona (C₆H₁₂O) e ácido acético (AcOH). A migração permite a ocorrência da proteção do grupo hidroxila primário da glicose, seguida das etapas

de cloração com cloreto de sulfurila (SO₂Cl₂) e desproteção dos grupos hidroxila acetilados, para fornecer a sucralose (**12**) (Figura 31).¹⁰⁸

A sucralose (**12**) é 600 vezes mais doce que a sacarose. Ela não é metabolizada ou armazenada pelo organismo como fonte de energia, logo apresenta 0 kcal/g. Então, depois de consumida, ela é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, removida pelos rins e excretada na urina.

Efeitos nocivos do consumo de sucralose

O produto hidrolisado de sucralose (**12**), entra no cérebro através da corrente sanguínea, inibindo o processo de transporte da D-glicose realizado no epitélio. Ela compete com a captação de glicose (**2**) no cérebro, contribuindo para o aumento da concentração de açúcar no sangue e a diminuição da concentração de D-glicose no cérebro. Como os neurônios dependem de glicose (**2**) na corrente sanguínea para atender a demanda energética, a falta deste substrato compromete significativamente o funcionamento cerebral.¹¹⁰ Num teste com roedores a fim de verificar a influência da ingestão de sucralose (**12**) no funcionamento da memória, observou-se uma porcentagem mínima de apoptose celular na área do hipocampo. Neste caso, cerca de 97% da substância é excretada pela urina, não sendo, portanto, metabolizada pelo organismo. A substância não provocou danos neuronais significativos. Em contrapartida, um dos componentes químicos da sucralose (**12**), a 6-cloro-6-deoxiglicose, ocasionou lesão nos núcleos do tronco cerebral, cerebelo e medula espinhal.¹¹¹

Adicionalmente, Bian e colaboradores, da Universidade de Geórgia, nos Estados Unidos, observaram aumento no número de genes funcionais bacterianos em roedores tratados

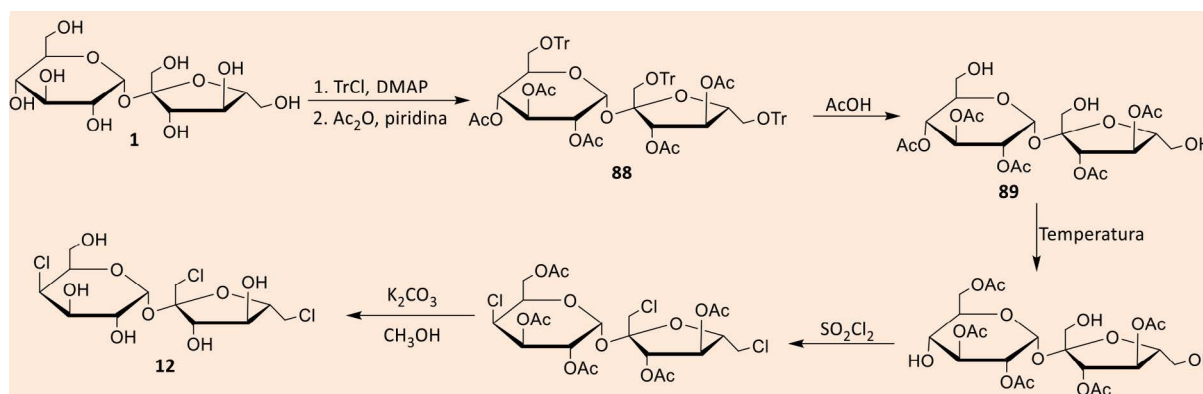


Figura 31. Síntese da sucralose (**12**)

com sucralose (**12**), no período de seis meses de tratamento. Isso significa que o número de genes relacionados a mediadores pró-inflamatórios bacterianos foi altamente elevado em roedores.¹¹³

Além disso, a sucralose (**12**) foi capaz de alterar os níveis de ácidos biliares da microbiota intestinal, os quais facilitam a absorção de vitaminas, bem como a homeostase do colesterol (**90**). Ademais, os ácidos biliares são moléculas sinalizadoras capazes de se ligarem a receptores acoplados à proteína G, a qual está envolvida na transdução de sinais celulares e, portanto, sendo um importante mediador de vias metabólicas.¹¹³

4.5. Neotame

Em 1960, neotame (**13**), também conhecido como ácido (S)-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]-4-[[[(R)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-4-oxobutanóico, foi desenvolvido na empresa NutraSweet Company, pelos franceses Claude Nofree e Jean-Marie Tinti, pelo simples processo de *N*-alquilação de aspartame (**8**).¹¹⁵

O neotame (**13**) foi aprovado pela FDA em 2002 e desde então passou a ser utilizado em gomas de mascar, doces, suplementos, sucos, em produtos farmacêuticos, refrigerantes, entre outros.¹¹⁶

Síntese do neotame

O neotame (**13**) pode ser sintetizado em uma única etapa, pela reação do aspartame (**8**) com 3,3-dimetilbutiraldeído (**91**) em metanol (CH₃OH) pelo processo de hidrogenação catalítica com paládio (Pd) ou platina (Pt), em temperatura ambiente. O catalisador é então filtrado para purificação do produto final. Enquanto o metanol é removido, o volume da solução permanece constante pela adição de água, até o momento em que se obtém neotame (**13**) precipitado. Em seguida, é realizada a centrifugação do produto e posteriormente, lavagem com água. Por fim,

neotame (**13**) passa pelo processo de secagem à vácuo (Figura 32).¹¹⁷

O neotame (**13**) é de 7000 a 13000 vezes mais doce que a sacarose e 60 vezes mais doce que o aspartame (**8**). Ele não é acumulado no organismo, pois pode ser rapidamente metabolizado e eliminado através da urina e fezes, 72 h após ingestão.¹¹⁸ No entanto, sabe-se que neotame (**13**) pode ocasionar efeitos nocivos à saúde.

Efeitos nocivos do consumo de neotame

Chi e pesquisadores da Universidade de Califórnia,¹¹⁸ nos Estados Unidos, comprovaram que o consumo de neotame (**13**) no período de quatro semanas alterou significativamente as bactérias intestinais dos tipos alfa e beta, em roedores. Além disso, o adoçante poderia perturbar o metaboloma fecal desses animais, pois houve diminuição significativa na concentração de alguns metabólitos fecais, tais como ácido L-málico (**92**), manose-6-fosfato (**93**), ácido 5-aminovalérico (**94**) e L-ácido glicérico (**95**). Foi possível notar ainda a diminuição de lipídios e ácidos graxos e aumento nas concentrações de **90**, campesterol (**96**) e estigmasterol (**97**) nas amostras fecais (Figura 33).¹¹⁸

4.6. Ciclamato de sódio

Em 1937, na Universidade de Illinois, Michael Svaeda trabalhava com a síntese de medicamentos com atividade antitérmica. Enquanto executava o procedimento, o pesquisador fumava um cigarro e o colocou para baixo por um instante. Ao entrar em contato com o cigarro novamente, ele descobriu o sabor doce do ciclamato. Por realizar essa incrível descoberta, Svaeda acabou por patentear o produto químico para uso como adoçante.¹¹⁹

Ciclamato de sódio (**9**), também denominado *N*-ciclohexilsulfamato de sódio, foi aprovado pelo FDA em 1949 e desde então passou a ser amplamente utilizado na indústria alimentícia em

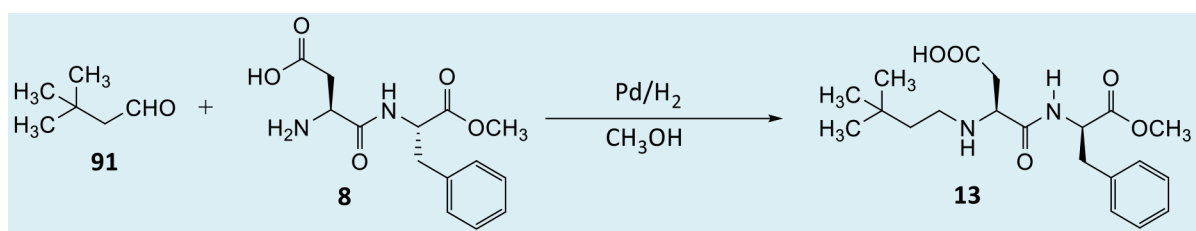


Figura 32. Síntese do neotame (**13**)

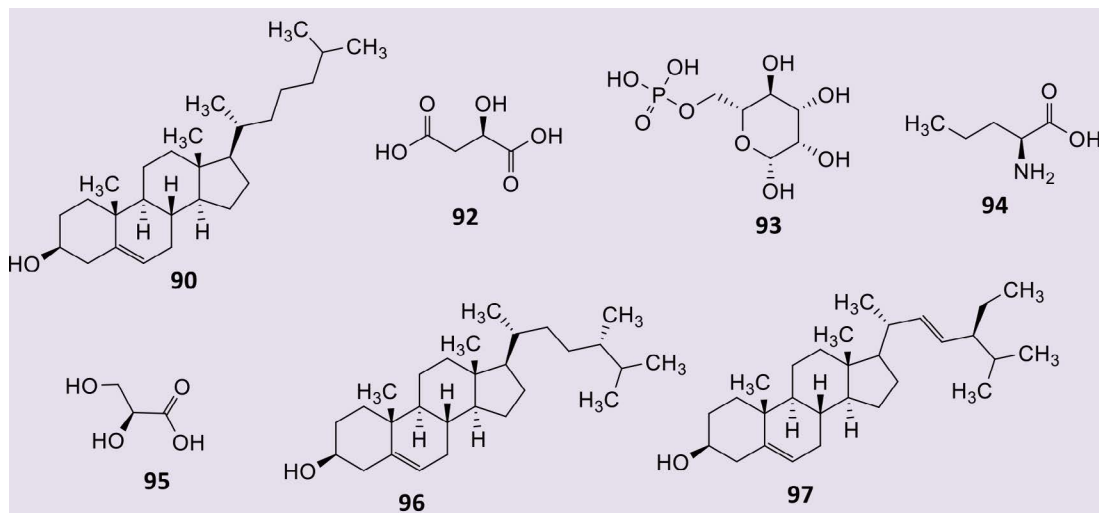


Figura 33. Estruturas químicas de colesterol (90), L-ácido málico (92), manose-6-fosfato (93), ácido 5-aminovalérico (94), L-ácido glicérico (95), campesterol (96) e estigmasterol (97)

adoçantes e na composição de alimentos light, diet e zero açúcar, bem como na indústria farmacêutica.¹¹⁹

Síntese do ciclamato de sódio

O processo de síntese de ciclamato de sódio (9) pode ser realizado envolvendo simplesmente a reação da cicloexilamina (98) com ácido clorosulfônico (99) para obtenção do ácido ciclohexilsulfâmico (9) (Figura 34).

O adoçante ciclamato de sódio (9) é de 30 a 40 vezes mais doce que a sacarose, sendo ingestão diária máxima aceitável de 11 mg/kg da substância. Ele, por si só, apresenta baixo nível de toxicidade. Entretanto, ao ser metabolizado pelas bactérias intestinais, forma-se cicloexilamina (98), aumentando significativamente o nível de toxicidade do adoçante em questão e podendo causar efeitos nocivos à saúde.¹²⁰

Efeitos nocivos do consumo de ciclamato de sódio

Estudos realizados por Drasar e colaboradores,¹²¹ indicam que a ingestão de 9

pode provocar efeitos colaterais graves sobre a flora intestinal. Esses estudos foram realizados com roedores, os quais foram submetidos à ingestão diária de 100 mg de ciclamato de sódio (9) por um período de 4 meses. Houve redução significativa no número de clostridium, uma classe de bactérias presente na flora intestinal. Além disso, foi verificado que a cicloexilamina (98), formada pelo processo de metabolização de ciclamato de sódio (9) é potencialmente cancerígena e compromete o funcionamento da flora intestinal, podendo ser, portanto, tóxica ao organismo.¹²¹ (Tabela 1).

Adicionalmente, Takayama e colaboradores¹²² realizaram um estudo com 21 macacos com 24 anos de idade, de origem africana, os quais foram submetidos à ingestão de 100 mg/kg e 500 mg/kg de 9, durante cinco dias por semana. Foi observado tumor maligno no cólon intestinal e carcinoma hepatocelular relacionados com a dose de 500 mg/kg de ciclamato de sódio (9) e adenocarcinoma de próstata, em relação a dose de 100 mg/kg. Tumores benignos também foram relatados na glândula tireoide, bem como leiomioma no útero

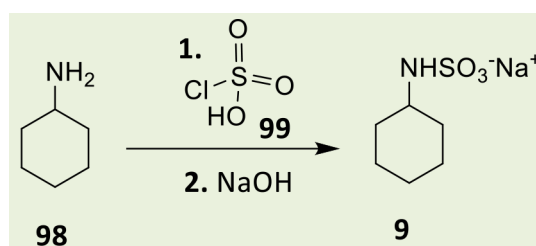


Figura 34. Síntese de ciclamato de sódio (9) a partir da cicloexilamina (98)

Tabela 1. Efeitos nocivos ocasionados pelo consumo de ciclamato de sódio (9)

Teste com roedores	Teste com macacos	
Ingestão de 100 mg	Ingestão 100 mg	Ingestão 500 mg
Redução no número de bactérias presentes na flora intestinal	Adenocarcinoma de próstata	Tumor maligno no cólon intestinal
A cicloexilamina formada pelo processo de metabolização do ciclamato é potencialmente cancerígena	Tumores na glândula tireoide	Tumores na glândula tireoide
A cicloexilamina compromete o funcionamento da flora intestinal	Leiomioma uterino	Leiomioma uterino

de fêmeas após ingestão nas doses de 100 e 500 mg/kg da substância. Além disso, anormalidade na produção de espermatozoides foi observada em alguns macacos. Isso indica, portanto, os potenciais efeitos cancerígeno e tóxico da substância.¹²²

4.7. Alitame

Após a descoberta acidental do sabor doce e potente de aspartame (**8**), os adoçantes peptídicos se tornaram objeto de intensa pesquisa, levando a uma busca por compostos similares que compartilhavam sua doçura. Durante a década de 1970, um programa intensivo e sistemático para desenvolver adoçantes de alta potência com maior estabilidade (relativo ao aspartame (**8**)) em sistemas alimentares foi realizado no Pfizer Central Research. Em 1979, esse esforço culminou na síntese de alitame (**50**), o qual é atualmente comercializado sob o nome comercial de Aclame.¹²³

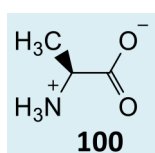
O alitame (**50**), também conhecido como 3-(*L*-aspartil-*D*-alaninamido)-2,2,4,4-tetrametilietano pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*, IUPAC), é um dipeptídeo formado a partir do aspartato (**23**). A introdução da amida C-terminal é o fator chave para o poder de doçura de alitame (**50**). Em 1986, alitame (**50**) foi aprovado pela FDA como aditivo alimentar e passou a ser comercializado inicialmente no México, na Colômbia, na China, na Austrália e na Nova Zelândia. Atualmente, ele é amplamente utilizado em produtos de panificação, bebidas, adoçantes,

goma de mascar, sobremesas congeladas e produtos farmacêuticos.⁵

O alitame (**50**) é 2000 vezes mais doce que a sacarose e 10 vezes mais doce que o aspartame (**8**), sendo o nível de 40 a 300 mg/kg permitido para uso em uma ampla variedade de alimentos e bebidas, incluindo produtos de panificação, bebidas lácteas, sobremesas, confeitaria e alguns alimentos dietéticos.¹²⁴ Esse adoçante é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, metabolizado e excretado, de modo que o aspartato (**23**), gerado à partir dele, é biotransformado normalmente, ao passo que a alanina (**100**) apresenta mínimas alterações metabólicas antes de ser eliminada, à partir do mesmo (Figura 35).¹⁰¹

Síntese do alitame

Para a síntese de alitame (**50**), primeiramente 2,4-dimetil-3-pentanona ($C_7H_{14}O$), também conhecido como DIPK (**101**) reage com cloreto de enxofre (SCl_2), formando **102**. Este, por sua vez, juntamente com *t*-butóxido de potássio (*t*-BuOK) em tetraidrofurano (THF) forma **103**. Posteriormente, ocorre a reação entre cloridrato de hidroxilamina ($NH_2OH.HCl$), **103** e dihidrogenofosfato de potássio (KH_2PO_4) em metanol (MeOH), formando intermediário **104**, sendo reduzido por borohidreto de sódio ($NaBH_4$) e ácido sulfúrico (H_2SO_4) em éter bis 2-metoxietila (ou diglima), para a obtenção de **105**, o qual reage em THF com *N*-*t*-butoxicarbonil-*D*-alanina (Boc-*D*-Ala-OH), trietilamina (TEA) e cloroformiato de etila ($EtOCOCl$), para formar **106**, que reagindo com ácido clorídrico (HCl) em etanol

**Figura 35.** Estrutura química de alanina (**100**)

(EtOH) forma **107**. Paralelamente, o ácido aspártico (**23**) reage com hexafluoracetona ($\text{CO}(\text{CF}_3)_2$) em *N,N*-dimetilformamida (DMF) para formar a oxazolidinona **108**. Por fim, o produto desejado é obtido pela reação de **107** com **108**, numa etapa convergente.^{125,126}

Efeitos colaterais do alitame

Em um estudo de tolerância duplo-cego de 90 dias em indivíduos diabéticos, grupos de homens e mulheres com diabetes tipo I ou tipo II (75 tratados, 80 controles) foram submetidos à administração em cápsulas divididas em três refeições na dose de 10 mg/kg pc/dia, por 90 dias. Esta dose foi escolhida porque é dez vezes maior do que a ingestão diária estimada se toda a sacarose na dieta fosse substituída por alitame (**50**). Os indivíduos foram incluídos nos seguintes critérios: diabéticos do tipo I e tipo II, ambos os sexos e com idade entre 15 e 70 anos com terapia diabética estável. Ao longo do estudo, amostras de plasma e urina foram coletadas e analisadas. Diante das análises, foi possível verificar certo descontrole nos níveis de glicose (**2**) e, além disso, sérios efeitos colaterais foram

observados, tais como: angioedema dos lábios, erupção maculopapular, urticária, zumbido, olhos secos, cólicas abdominais e distúrbios gastrointestinais.¹²⁷ (Tabela 2).

Adicionalmente, também foi realizado um segundo estudo de carcinogenicidade com administração dietética e exposição *in útero* a alitame (**50**) em ratos Sprague-Dawley. Grupos de 70 ratos Sprague-Dawley machos e 70 fêmeas foram selecionados antes do acasalamento e durante a gestação e lactação. Os grupos foram alimentados com dieta contendo alitame (**50**) (pureza de 99,3%) nas concentrações de 0 (dois grupos controle), 0,1, 0,3 ou 1% . Sendo assim, através de exame patológico do fígado, foi observada maior incidência de hiperplasia nodular focal e focos eosinofílicos em fêmeas. Ademais, foram registradas ocorrências de aumento significativo nos níveis de colesterol (**90**), perda de peso, aumento de tamanho dos rins e do fígado, bem como carcinoma hepatocelular. Vale ressaltar ainda a ocorrência de alterações neoplásicas no rim, no fígado, pâncreas, pulmão, coração, timo, nódulo mesentérico, córtex adrenal, paratireoide, útero, colo do útero, cérebro, medula espinhal, glândula de Zymbal, pele, osso, músculo esquelético e na cavidade abdominal.¹²⁷ (Tabela 2).

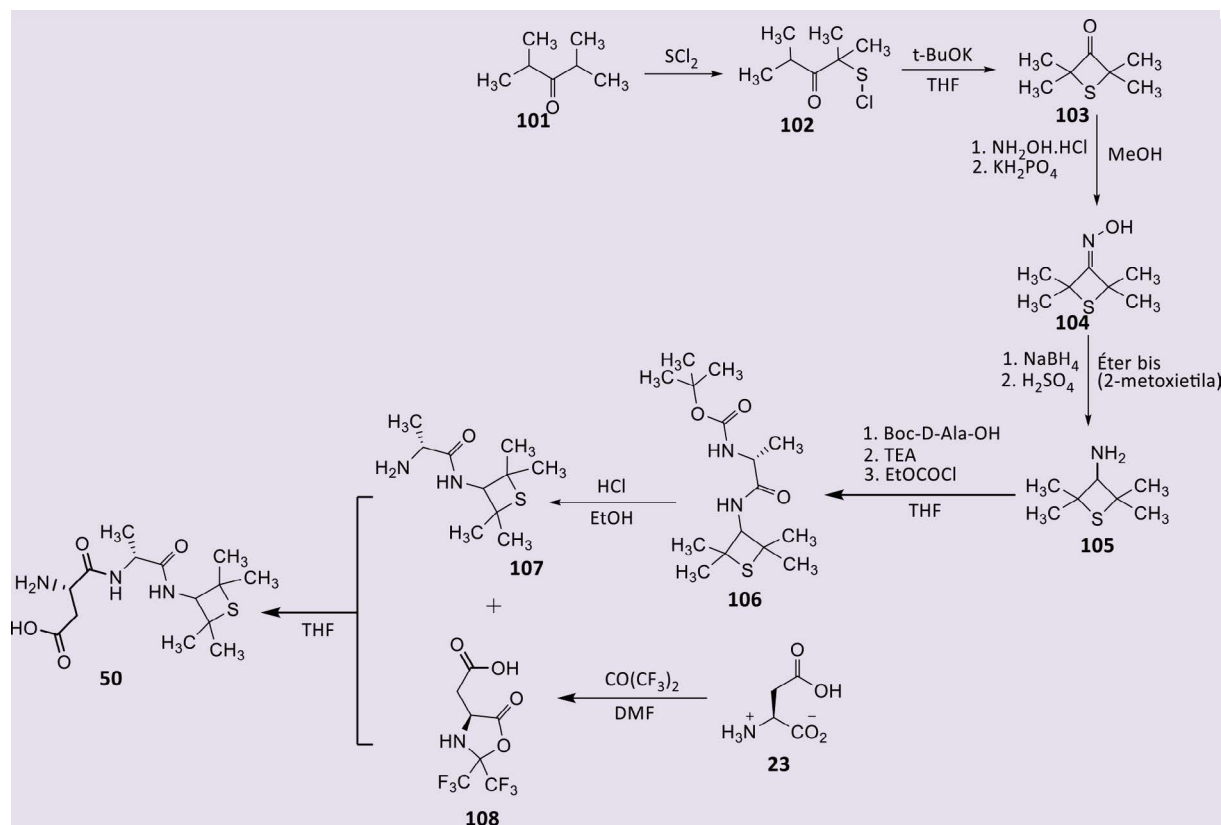


Figura 36. Síntese de alitame (**50**)^{125,126}

Tabela 2. Efeitos colaterais ocasionados pelo consumo de alitame (50)

Humanos	Roedores
Distúrbios gastrointestinais	Aumento significativo nos níveis de colesterol
Descontrole nos níveis de glicose	Perda de peso
Cólicas abdominais	Aumento de tamanho dos rins e do fígado
Angioedema dos lábios	Carcinoma hepatocelular
Urticária, eritema, zumbido, erupção maculopapular, olhos secos	Alterações neoplásicas no rim, fígado, pâncreas, pulmão, coração, timo, nódulo mesentérico, córtex adrenal, paratireoide, útero, colo do útero, cérebro, medula espinal, glândula de Zymbal, pele, osso, músculo esquelético e cavidade abdominal

4.8. Isomaltitol

A descoberta de isomaltitol (**10**) se deu em 1950 por Wolfrom, Georges e Miller. Eles descobriram que uma das melhores fontes de isomaltose (**109**) é o melão proveniente da produção comercial de glicose (**2**) a partir do amido de milho. No caso, os carboidratos presentes no melão podem ser fracionados corretamente pelo uso de coluna carbono, sendo possível obter frações de isomalte. Essas então passam pelo processo de acetilação e são submetidas à cromatografia, levando à obtenção de octa-acetato de β -isomaltose puro. Posteriormente, o xarope obtido pelo processo de deacetilação de octa-acetato de β -isomaltose é dissolvido em água na presença de catalisador de Níquel-Raney, na temperatura de 80 °C durante quatro horas de agitação. Posteriormente, a solução é filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O xarope é dissolvido em α -aspartame (**64**) e evaporado novamente. Sendo assim, o material

amorfo obtido, isomaltitol (**10**), é cristalizado a partir de α -aspartame (**64**) (Figura 37).¹²⁸

O isomaltitol (**10**) foi aprovado, em 1990, para ser utilizado nos EUA, Austrália, União Europeia, Rússia, China, Japão, Índia e muitos outros. Ele pode ser usado em produtos de panificação, bebidas não alcoólicas (incluindo refrigerantes), gomas de mascar, confeções e coberturas, sobremesas congeladas, gelatinas e pudins, compotas e geleias, frutas processadas, sucos de frutas, coberturas e xaropes.¹²⁹

Síntese do isomaltitol

Isomaltitol (**10**) é o único adoçante a granel derivado exclusivamente de sacarose (**1**). Em seu processo de obtenção, o dissacarídeo 6-O- α -D-glucopiranosil-D-frutose, também denominado isomaltulose (**42**), passa pelo processo de hidrogenação catalítica, resultando na obtenção do isomaltitol (**10**) (Figura 38).¹²⁹

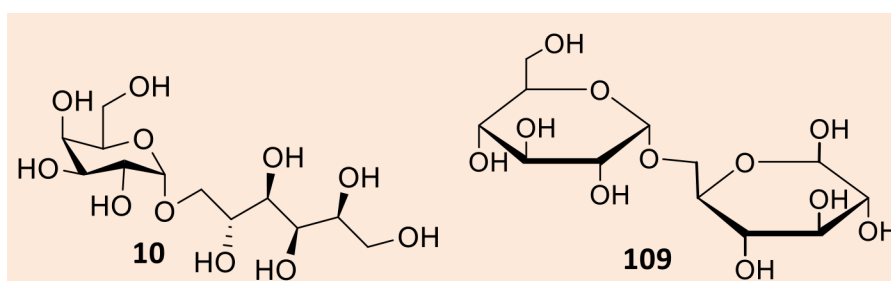


Figura 37. Estruturas químicas do isomaltitol (**10**) e da isomaltose (**109**)

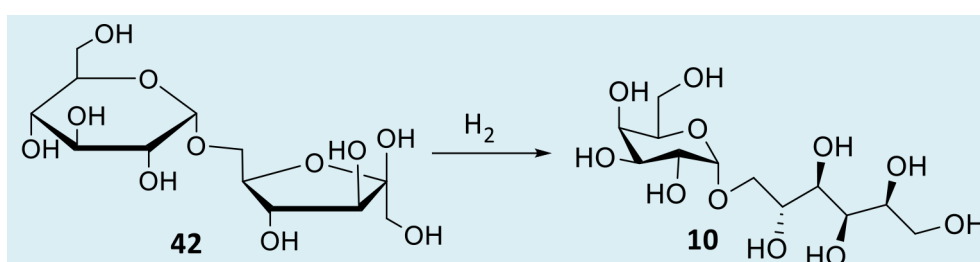


Figura 38. Síntese do isomaltitol (**10**) a partir da isomaltulose (**42**)

O adoçante isomaltitol (**10**) é de 45 a 60% mais doce em relação à sacarose, sendo permitido que doses entre 50 e 100 g estejam presentes em uma variedade de alimentos, doces, gomas de mascar, cereais, produtos farmacêuticos, entre outros. É digerido apenas no estômago, sendo apenas 1/3 da substância absorvida no intestino, razão pela qual pequena quantidade é excretada pela urina. No intestino grosso, o produto é rapidamente degradado em gases e ácidos graxos voláteis.¹³⁰

Efeitos nocivos do consumo de isomaltitol

Após a ingestão de isomaltitol (**10**), os níveis de insulina e glicemia nos seres humanos aumentam ligeiramente. Isso, por sua vez, acaba provocando cárie dentária, pois o açúcar contido em **10** adere à superfície do dente, propiciando a formação da placa bacteriana. Além disso, o isomaltitol (**10**) apresenta baixa digestibilidade, pois não há enzimas capazes de metabolizá-lo completamente. Uma vez que não é decomposto no trato gastrointestinal, isso leva a um desequilíbrio osmótico, ocasionando problemas digestivos, tais como flatulência e diarreia.¹²⁹

4.9. Maltitol

Em 1940, os pesquisadores químicos Paul Karrer e Büchi, da Universidade de Zurique, reduziram a substância maltose (**17**) em alta pressão, utilizando métodos catalíticos. No entanto, eles não foram capazes de cristalizar o produto. Posteriormente, os pesquisadores químicos Wolfrom e Gardner, da Universidade Estadual de Ohio, repetiram o trabalho e obtiveram a substância maltitol (**15**) em sua forma cristalina.¹³¹

O 4-*O*- α -D-glucopiranosil-*D*-glucitol (**15**) é um poliol dissacarídeo, formado por glicose (**2**) e por sorbitol (**4**).⁹¹ Em 1977, a FDA aceitou a

petição para que este composto fosse usado nos EUA e, finalmente, em 1981 ele foi aprovado. Atualmente, seu uso é aprovado na maioria dos países, incluindo Canadá, diversos países da Europa, Austrália, Nova Zelândia e Japão. Esse adoçante pode ser utilizado em chocolates, barras de granola, assados, geleias, gelatinas, sorvetes, caramelos, gomas de mascar, entre outros.¹¹²

Síntese do maltitol

O método utilizado para sintetizar maltitol (**15**) consiste no processo de hidrogenação catalítica de seu precursor, maltose (**19**). Neste processo, maltose (**19**) é convertida prontamente em maltitol (**15**) ao reagir com hidrogênio em alta temperatura e pressão (geralmente entre 100-150 °C e 100-150 bar) na presença de catalisador, tais como níquel (Ni), molibdênio (Mo), paládio (Pd) ou platina (Pt), acontecendo no período de uma a duas horas. Posteriormente, o maltitol (**15**) é purificado por troca iônica. Após realizada a purificação, o catalisador é removido por outro tratamento de troca iônica e, por fim, a solução é cristalizada para obtenção de maltitol (**15**) (Figura 39).¹³²

O adoçante maltitol (**15**) em sua forma cristalina é de 80 a 90% mais doce em relação à sacarose e para o xarope com 55% de maltitol (**15**), o grau de doçura é de 75% em relação à sacarose, sendo permitido seu uso em 25-30 g/Kg por dia sem causar efeitos prejudiciais à saúde. A absorção de maltitol (**15**) varia de 5 a 80%.⁹¹ Ao ser absorvido, ele é digerido lentamente no intestino delgado e a parte não absorvida passa para o cólon, onde é submetido à fermentação por bactérias.⁹¹

Efeitos colaterais do maltitol

Apesar de maltitol (**15**) ser amplamente utilizado em alimentos sem adição de açúcar,

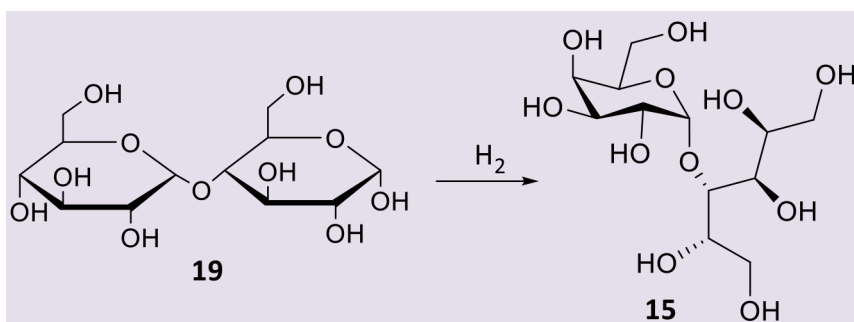


Figura 39. Síntese de maltitol (**15**) por hidrogenação catalítica, sob alta pressão

o consumo excessivo (superior a 60-90 g/dia) pode levar a efeitos laxantes.¹³³ Isso ocorre pelo fato de que, além de ele ser um carboidrato de baixa digestibilidade, não há enzimas capazes de metabolizá-lo completamente no intestino delgado. Uma vez que maltitol (**15**) não é decomposto no trato gastrointestinal, isso leva a um desequilíbrio osmótico e/ou fermentação de bactérias no intestino, causando certos problemas digestivos como flatulência e diarreia. Outros efeitos colaterais incluem cólicas abdominais severas, vômitos, náuseas e dores de cabeça intensas, especialmente quando ingerido com o estômago vazio.¹³⁴

4.10. Lactitol

O lactitol (**14**) faz parte de um grupo de adoçantes alternativos, conhecidos como álcoois de açúcar ou polióis. Foi descoberto em 1920 por Senderens, um químico alimentar francês. Ele e Paul Sabatier são creditados pelo desenvolvimento do processo moderno de hidrogenação, sendo implementado na produção de lactitol (**14**) e este método, é ainda utilizado atualmente.¹³⁵

O 4-O- α -D-galactopiranosil-D-glucitol (**14**) é um poliálcool dissacarídeo formado por sorbitol (**4**) e pela galactose (**110**) (Figura 40). Em 1993, ele passou a ser utilizado no Canadá, na Austrália e no Japão, em alimentos de baixa caloria, baixo teor de gordura e/ou alimentos sem açúcar, como sorvete, chocolate, assados, gomas de mascar e substitutos do açúcar.¹³⁶

Síntese do lactitol

O lactitol (**14**) é obtido por hidrogenação catalítica de uma solução 30-40% de lactose (**46**) a 100 °C, na presença de catalisadores de níquel, tais como Níquel-Raney. A reação ocorre em uma autoclave sob pressão de 40 bar. Posteriormente, a solução hidrogenada é então filtrada e purificada. Por fim, a solução purificada de lactitol (**14**) passa pelo processo de cristalização para a obtenção do produto desejado (Figura 41).¹³⁴

O adoçante lactitol (**14**) possui de 30 a 40% da doçura da sacarose, grau de doçura extremamente baixo, razão pela qual é utilizado como suporte e estabilizador de aromas e em produtos farmacêuticos nas indústrias. O consumo diário de 20 g é permitido para a não ocorrência de efeitos nocivos provenientes da ingestão desse adoçante. Apesar de ele ser produzido a partir de lactose (**46**), ele não é hidrolisado pela lactase, mas sim degradado pelas bactérias dos gêneros *Bifidobacteria* e *Lactobacillus*, presentes na microbiota intestinal. Lactitol (**14**) é então metabolizado pelas bactérias do intestino e, posteriormente, convertido em dióxido de carbono (CO₂), uma pequena quantidade de hidrogênio e ácidos orgânicos.¹³⁹

Efeitos nocivos do consumo de lactitol

Os açúcares são o principal fator na patogênese da cárie dentária. Bactérias orais convertem açúcares em polissacarídeos, que são depositados

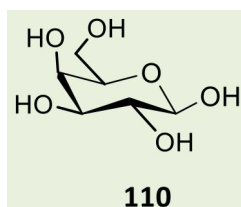


Figura 40. Estrutura química da galactose (**110**)¹³⁷

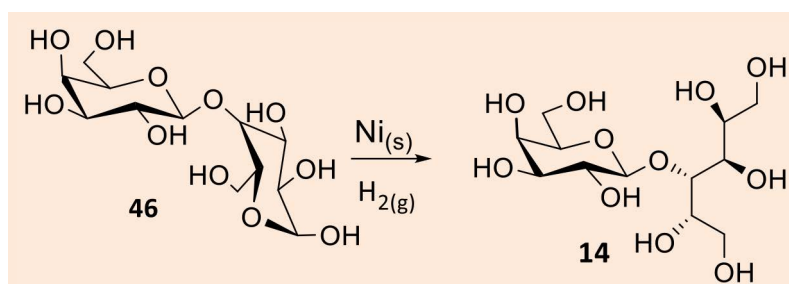


Figura 41. Síntese de lactitol (**14**)¹³⁸

nos dentes; estes açúcares de placa são então fermentados, produzindo substâncias de caráter ácido, as quais desmineralizam o esmalte e causam cáries.¹³⁴

O lactitol (**14**) pode interferir na absorção de medicamentos, por isso é preciso que o indivíduo utilize-o ao menos 2 horas após a medicação. Além disso, uma dose muito elevada (74 g) de lactitol (**14**) pode resultar em desconforto digestivo, como flatulência e diarreia.¹³⁴

4.11. Advantame

Quando a equipe da Searle sintetizou o aspartame (**8**), a publicação científica delineando seu caminho mostrou que a equipe podia aumentar o grau de doçura do adoçante variando apenas um lado da molécula. Inicialmente, acreditava-se que ninguém seria capaz de melhorar essa invenção. No entanto, o grupo estava equivocado, já que a equipe de desenvolvimento da Ajinomoto North America modificou a parte da molécula que Searle acreditava que não alteraria sua doçura. A princípio, essa molécula foi designada ANS9801 e, mais tarde, passou a ser conhecida como advantame (**111**).¹³⁴

O advantame (**111**) teve sua aprovação pela FDA em 2014, sendo permitido em alimentos e misturas que vão desde adoçantes de mesa, refrigerantes, bebidas carbonatadas e sobremesas, sendo que os EUA seguem países como a Austrália e a Nova Zelândia em sua aprovação como adoçante de uso geral.¹⁴⁰ No Brasil, sua aprovação ocorreu em 2008 pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº18

(24/03/2008), estabelecendo limites máximos para alimentos em condições específicas, levando em consideração o nível mais baixo adicionado para alcançar o efeito desejável, como alimentos e bebidas para controle de peso, dietas com ingestão controlada de açúcares, entre outros.^{141,16}

Síntese do advantame

Ajinomoto descreve o processo de síntese de advantame (**111**) a partir de aspartame (**8**) e do (3-hidróxi-4-metoxi-fenil) propionaldeído (**114**), em uma reação envolvendo a etapa de *N*-alquilação redutiva, pelo processo de hidrogenação catalítica com platina (Pt) (Figura 42).^{132,142}

De acordo com a análise sensorial realizada, o adoçante advantame (**111**) pode ser de 7000 a 47000 vezes mais doce que a sacarose e de 70 a 120 vezes mais doce que aspartame (**8**),¹³⁴ sendo aceitável para consumo uma dose diária de 5 mg/kg.¹⁴³ Ao sofrer hidrólise, advantame (**111**) é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal em uma faixa de 4 a 23% no organismo.¹⁴⁴

Efeitos nocivos do consumo de advantame

Foi realizado um estudo com cães da raça Beagle, em estados gestacionais, a fim de se avaliar o efeito teratogênico após a administração de **111** nas doses diárias de 0 (controle), 500, 1000 e 2000 mg/kg. Posteriormente, foi feita a necropsia dos descendentes.¹⁴⁴ Além disso, foi feita análise com os mesmos cães, durante 13 semanas, avaliando-se a toxicidade relacionada

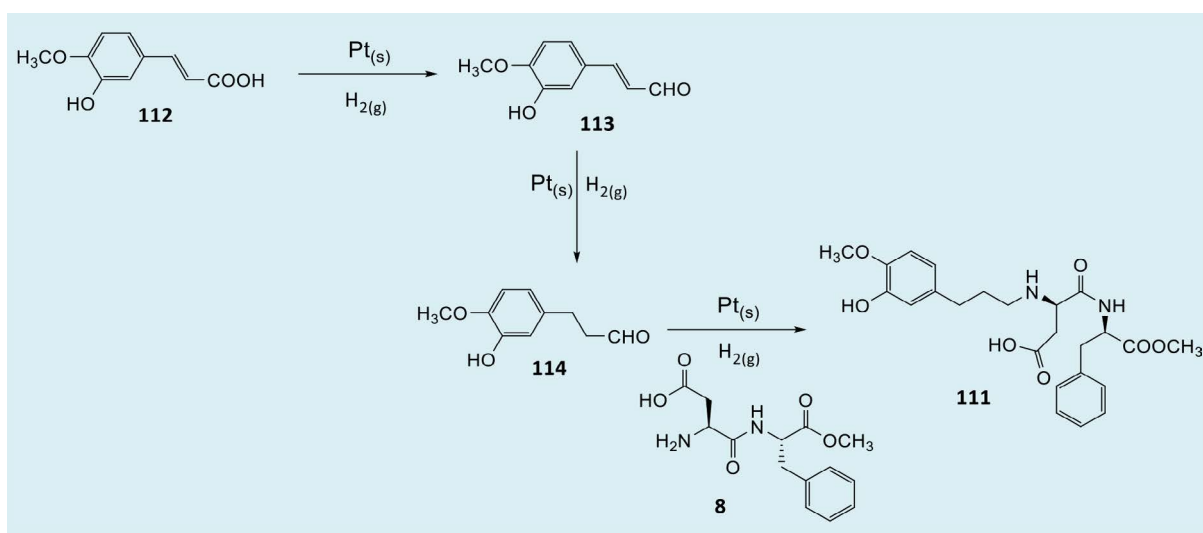


Figura 42. Síntese de advantame (**111**)

ao consumo de 50000 mg/kg. Outro estudo foi realizado com roedores da linhagem CD-1 a fim de se analisar o efeito carcinogênico ocasionado pela ingestão de advantame (111).¹⁴⁵ (Tabela 3).

Ademais, um grupo de cães recebeu uma dose de 5 mg/kg de advantame (111) por via oral ou intravenosa. Para realização da referida análise, amostras de sangue foram coletadas no período de 24 e 72 horas após a dosagem.

5. Aspectos Nutricionais e Doenças Provocadas pelo Consumo Excessivo de Açúcar e Adoçantes

Além de problemas dentários, como cáries, o consumo excessivo de açúcares, pode acarretar inúmeros danos a saúde, levando a doenças como diabetes e obesidade (síndrome metabólica), bem como distúrbios neuronais que podem afetar o aprendizado e a memória.²⁰

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os açúcares livres não são necessários do ponto de vista nutricional, tendo somente alto valor calórico. Sendo assim, recomenda-se sua ingestão abaixo de 10% de suas necessidades energéticas totais.¹⁴⁶ Açúcares livres são mono e dissacarídeos adicionados a bebidas e alimentos, além de açúcares naturalmente presentes no mel, xaropes e sucos de frutas.¹⁴⁶

5.1. Obesidade e Doença de Alzheimer

Os principais alimentos com efeitos deletérios são as bebidas com alto valor calórico, o que aumenta a busca por substitutos com baixa ou nenhuma caloria.⁹⁶ Outros componentes igualmente responsáveis pela elevação dos níveis mundiais da obesidade e da Doença de Alzheimer (DA), são gorduras, carboidratos refinados e

frutose (3), tendo esse último relação direta entre a alta ingestão e a prevalência do diabetes.^{13,147}

Além disso, a frutose (3) não estimula os importantes reguladores de energia, como insulina e leptina, o que perturba o metabolismo energético,¹³ causando desequilíbrio na homeostase. Consequentemente, seu catabolismo no fígado não passa por uma das principais enzimas de controle metabólico (fosfofrutokinase – PFK), como ilustrado na Figura 43, desviando o fluxo glicolítico para a síntese de lipídeos, quando a produção de energia na forma de ATP e NADH não é mais necessária (excesso de energia no sistema).^{13,148} Na Figura 43 é possível observar o ciclo de degradação de glicose (2) e de frutose (3) no fígado, gerando com a ingestão excessiva de frutose (3), maior quantidade de piruvato (73), que por sua vez, juntamente com o excedente de ATP/NADH e acetilCoA (74), estimula a produção de lipídeos e posteriormente ácidos graxos (triacilgliceróis). Uma vez lançados na corrente sanguínea, esse grupo de substâncias, são captados e armazenados pelos adipócitos na forma de gordura, gerando acúmulo de tecido adiposo, principalmente no abdômem, o que pode acarretar comorbidades associadas ao ganho de peso/obesidade (inflamações crônicas), além do aumento de risco de doenças cardiometabólicas.^{13,148,149}

Neste contexto, obesidade é uma doença complexa que tem impacto na qualidade de vida da população e consequências do ponto de vista socioeconômico. Além de ser multifatorial, traz consigo um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de riscos cardiovasculares, relacionados ao depósito central de gordura e a resistência à insulina, conhecida como Síndrome Metabólica. Esse transtorno pode ser caracterizado por uma série de componentes, como a medida de circunferência abdominal, altos níveis de triglicérides, pressão arterial e

Tabela 3. Efeitos nocivos ocasionados pelo consumo de advantame (111)

Roedores	Cães
Distúrbios gastrointestinais	Presença de metabólitos no plasma em amostras fecais
Alterações hematológicas	Alterações na coloração das fezes
Influência na reprodução	Alterações histopatológicas
Carcinogênese (pulmão, pâncreas, mama, adenocarcinomas e fibroadenomas)	Poliarterites
Problemas imunológicos	Imunotoxicidade

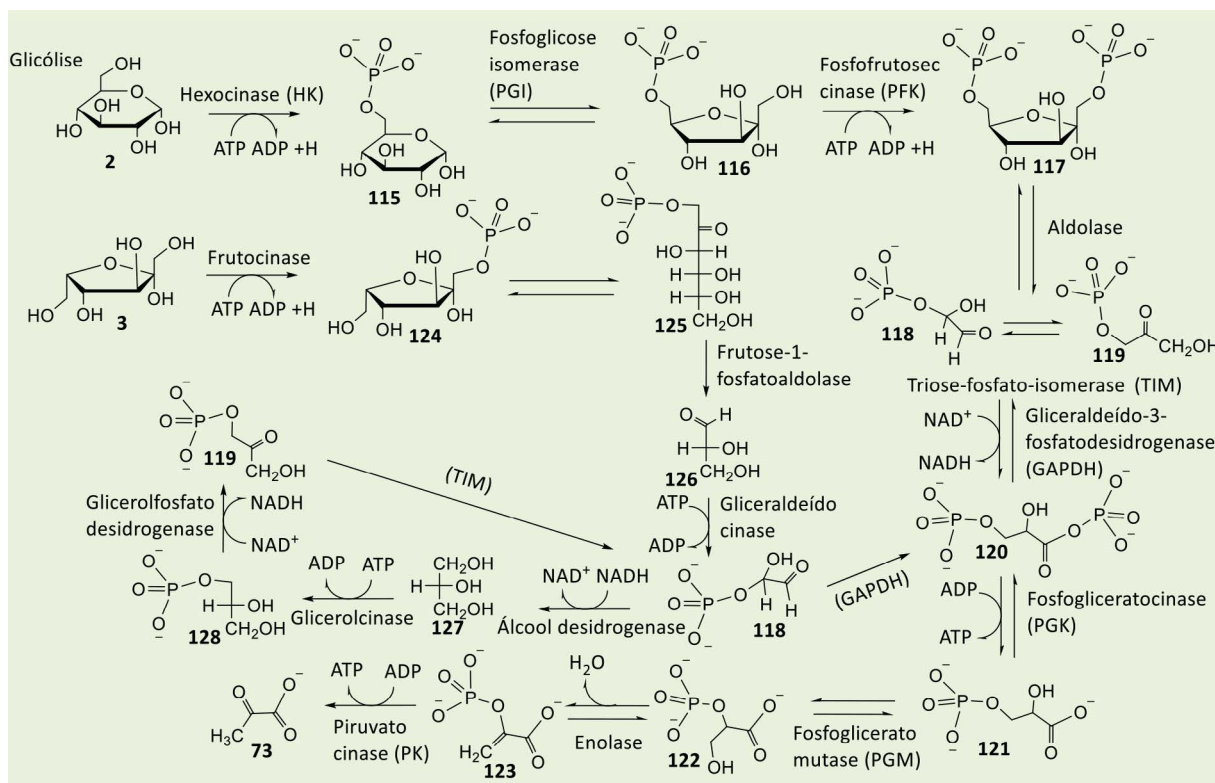


Figura 43. Representação das reações enzimáticas catabólicas envolvendo glicose (2) (glicólise) e frutose (3)^{13,148,149}

glicemia de jejum elevados, bem como baixos níveis de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade). Conseqüentemente, este conjunto de fatores aumentam o risco cardiometabólico, ou seja, aumentam as chances de danificar o coração e os vasos sanguíneos.^{150,151}

A insulina é um importante regulador da homeostase energética e do metabolismo lipídico. Além disso, ela se encontra em níveis altíssimos em indivíduos obesos, evidenciando a incapacidade desse hormônio de promover o metabolismo natural de glicose (2), em decorrência da resistência à insulina.^{152,153}

Ishii e Iadecola¹⁵⁴ relataram que o metabolismo de glicose (2) também tem relação com a Doença de Alzheimer (DA), porque durante esse processo podem ocorrer certas disfunções associadas à quebra glicolítica

de glicose (2) (Figura 43) e oxidação de piruvato (73). Com isso, a liberação de oxigênio e glicose (2) necessária para atender as demandas energéticas do cérebro é comprometida.¹⁵⁴ (Figura 44).

A oxidação de piruvato (73) envolve a eliminação do dióxido de carbono e acetilação da CoA-SH (74). Neste processo de oxidorredução, o dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD⁺) forma NADH, por meio do complexo enzimático piruvato desidrogenase.¹⁵⁵

O consumo de oxigênio, glicose (2) e o fluxo sanguíneo foram menores nas regiões frontal, parietal e temporal dos cérebros de pacientes com DA. Além disso, o metabolismo anormal de glicose (2) na região parietotemporal é o principal fator metabólico que contribui para a disfunção sináptica em pacientes com DA.¹⁵⁶

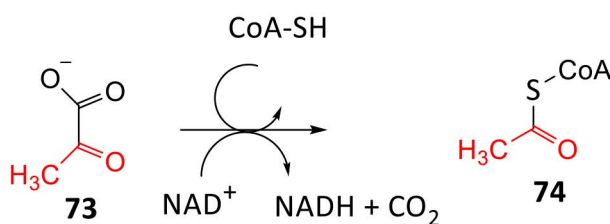


Figura 44. Oxidação de piruvato (73)

Existem receptores de insulina expressos no cérebro, envolvendo o bulbo olfatório, o córtex, o hipocampo, a amígdala e o hipotálamo. Além da sinalização da insulina, que regula o peso corporal, o metabolismo sistêmico e a reprodução, ela regula as proteínas A β e Tau, o que a torna ativa na cognição e na memória. Tanto a insulina quanto a proteína A β são biotransformadas pela enzima degradadora de insulina (IDE). No entanto, a sinalização de insulina pode ser interrompida por A β e este fato pode ser investigado por análise pós-morte de pacientes com DA. Se uma pessoa tem níveis anormais de insulina no metabolismo (hiperinsulinemia), a IDE apresentará menor capacidade de degradar A β , causando deposição de A β , o que contribui para a disfunção da memória e desenvolvimento de DA.¹⁵⁷

5.2. Dieta sem acréscimo de açúcar

A incidência global de obesidade em crianças e adultos quase dobrou nos últimos 30 anos, o que tem chamado muita atenção da mídia. Segundo a OMS, em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos tinham excesso de peso, sendo mais de 650 milhões identificados com obesidade compondo um total de 13% da população mundial.¹⁵⁸ Na China, por exemplo, um quarto da população entre 7 e 18 anos foi considerada acima do peso ou obesa.¹⁵⁹ Nos EUA, a obesidade entre os jovens triplicou nos últimos 30 anos,¹⁶⁰ atingindo níveis epidêmicos, com 17% das crianças e adolescentes classificados como obesos. No Brasil, dados obtidos através da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), disponibilizados em 2015 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estimam que mais da metade da população brasileira apresenta sobrepeso (56,9%), desse total 20,8% é classificada com obesidade.¹⁶¹

Diante dessa situação, é crescente a necessidade de mudança quanto ao estilo de vida atual desses indivíduos, principalmente buscando o consumo de alimentos e bebidas com baixo teor calórico ou até mesmo sem adição de açúcar, combinados com a prática de atividade física regularmente.¹⁶⁰

Neste contexto, apesar do açúcar ser uma importante fonte de energia corporal, devido ao fornecimento de carboidratos rapidamente absorvíveis, o ganho de peso e a síndrome metabólica são possíveis consequências do consumo desequilibrado e prolongado.¹⁶² Açúcar e outros adoçantes calóricos, como xarope de milho de alta frutose (HFCS) foram lançados como os principais culpados da epidemia de obesidade.

Seja por conta de estratégias de marketing bem-sucedidas da indústria de bebidas dietéticas ou não, o público consciente considera adoçantes artificiais “saudáveis”. Surpreendentemente, dados epidemiológicos sugerem o contrário. Pesquisadores do Instituto do Coração de Santo Antônio investigaram a correlação entre uso de adoçante artificial e ganho de peso. Dessa forma, 3.682 adultos foram analisados. Diante dessa análise, foi possível constatar que o índice de massa corporal (IMC) foi mais elevado em indivíduos que consumiam alimentos e bebidas com adoçantes.¹⁶²

Adicionalmente, foi comprovado que o consumo de adoçantes artificiais está diretamente associado ao aumento de apetite. Este fato foi comprovado através de estudos realizados com roedores, os quais foram submetidos à ingestão de sacarina (**11**). Os roedores também foram submetidos à ingestão de açúcar, no entanto, o efeito provocado foi menos pronunciado.¹⁶²

Além disso, outros estudos sugerem que a ingestão de glicose de forma desequilibrada ao longo do tempo pode resultar em uma depressão prolongada no hipotálamo, acarretando sérios problemas neuronais como, por exemplo, Doença de Alzheimer,¹⁶² além de provocar processos inflamatórios, levando a doenças crônicas.¹⁶³ Os receptores de insulina estão presentes em todo SNC e são encontrados majoritariamente no hipotálamo, cérebro, cerebelo, córtex cerebral, bulbo olfativo e hipocampo. A insulina é responsável pelo crescimento de todas as células, inclusive as neuronais, sendo capaz de regular os processos de sobrevivência neuronal e memória. Vale ressaltar ainda que a hiperinsulinemia acarreta em diminuição da entrada de insulina na BHE. Deste modo, ocorre diminuição dos níveis de insulina no cérebro e, conseqüentemente, diminuição da ativação dos receptores de insulina. Isso, por sua vez, acarreta no aumento dos níveis da proteína amiloide e da proteína Tau fosforilada, bem como a diminuição do metabolismo de glicose (**2**), com conseqüente aumento do estresse oxidativo, apoptose celular e diminuição do volume do hipocampo. Esses fatores afetam a cognição, contribuindo para que ocorram os processos neurodegenerativos.¹⁶⁴

A dieta frequente associada ao consumo de adoçantes tem elevado o risco de doenças cardiovasculares. O consumo de refrigerantes *diet* diariamente, tem relação com maior propensão a desenvolver doenças vasculares em comparação

com casos onde nunca houve consumo desses tipos de refrigerantes. Além disso, a ingestão de refrigerante dietético está diretamente associada à obesidade, principalmente pelo fato de que a presença de adoçantes artificiais nesses refrigerantes podem aumentar o desejo por alimentos com elevado índice glicêmico, resultando no consumo excessivo de calorias.¹⁶³

Assim, uma dieta baseada no consumo de adoçantes pode afetar significativamente a saúde dos indivíduos, levando a doenças neurodegenerativas, cardiometabólicas e elevação da massa corporal.^{160,162,163}

6. Conclusões

A obesidade é uma das doenças crônicas de maior ocorrência mundial, devido principalmente a péssimos hábitos alimentares, sedentarismo e/ou disfunções hormonais. Sendo assim, tem sido incessante a busca pelo consumo de adoçantes dietéticos ou com baixo valor calórico, sejam eles naturais ou sintéticos. Grandes avanços foram alcançados no âmbito da redução do potencial calórico dessas substâncias, embora, é importante ressaltar que isso não significa um ganho direto na saúde ou qualidade de vida.

Foi analisado o nível de incidência do consumo de adoçantes por parte da população, além de um levantamento sobre os aspectos históricos, os aspectos nutricionais, os processos de obtenção desses adoçantes, bem como sobre as variáveis que podem levar à manifestação de problemas. Dessa forma, foram mostrados os efeitos nocivos que essas substâncias podem causar à saúde, tais como doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares, distúrbios gastrointestinais, entre outros.

Como mostrado nesta revisão, alguns adoçantes de baixo potencial calórico apresentam riscos à saúde se consumidos fora dos níveis recomendados. Em contrapartida, substâncias com maior poder calórico podem ser consumidas, desde que respeitados os limites diários de ingestão, sem apresentar riscos à saúde.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal

de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Adicionalmente, agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - Projeto Regular, Nº de Processo: 2018/00187-7), pelo apoio financeiro ao LaQMedSOMM, que foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho de revisão.

Referências Bibliográficas

- ¹ Carneiro, H.; *Comida e sociedade: uma história da alimentação*, 7a. ed., Elsevier Brasil: Rio de Janeiro, 2013.
- ² Bocquet-Appel, J. P. When the world's population took off: the springboard of the Neolithic Demographic Transition. *Science* **2011**, *333*, 560. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³ Alvarez-Suarez, J. M.; Tulipani, S.; Romandini, S.; Bertoli, E.; Battino, M. Contribution of honey in nutrition and human health: a review. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism* **2010**, *3*, 15. [[CrossRef](#)]
- ⁴ Toussaint-Samat, M. *A history of food*, 2a. ed., John Wiley & Sons: United Kingdom, 2009.
- ⁵ 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* **2016**, *56*, 158. [[CrossRef](#)]
- ⁶ Wolke, R. L.; *Doces: A ciência na cozinha*, 1a. ed., Expresso Zahar, 2014.
- ⁷ Gomes, C.; *Antecedentes do Capitalismo*, 1a., ed., Edições Ecopy: Portugal, 2009.
- ⁸ Galloway, J. H.; *The Sugar Cane Industry: An Historical Geography from Its Origins to 1914*, 1a. ed., Cambridge University Press: New York, 1989.
- ⁹ Kiple, K. F.; Ornelas, K. C.; *The Cambridge World History of Food*, 1a. ed., Cambridge University Press: New York, 1, 2000.
- ¹⁰ Mitchell, D. O. *Sugar Policies: Opportunity for Change*, 1a. ed., World Bank Publications, 3222, 2004.
- ¹¹ Ramos, P. Os mercados mundiais de açúcar e a evolução da agroindústria canavieira do Brasil entre 1930 e 1980: do açúcar ao álcool para o mercado interno. *Economia Aplicada* **2007**, *11*, 559. [[CrossRef](#)]
- ¹² LeBlanc, B. W.; Eggleston, G.; Sammataro, D.; Cornett, C.; Dufault, R.; Deeby, T.; St. Cyr, E. Formation of Hydroxymethylfurfural in Domestic High-Fructose Corn Syrup and Its Toxicity to the Honey Bee (*Apis mellifera*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2009**, *57*, 7369. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ¹³ Basciano, H.; Federico, L.; Adeli, K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism* **2005**, *2*, 5. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴ ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 29, de 13 de janeiro de 1998. D.O.U. – Diário Oficial da União. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/394219/PORTARIA_29_1998.pdf/49240642-4002-48f4-8213-a1b74aa4bd32> Acesso em: 27 junho 2018.
- ¹⁵ Sítio da Câmara dos Deputados. Legislação Informatizada - Decreto nº 55871, de 26 de março de 1965. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1960-1969/decreto-55871-26-marco-1965-396122-publicacaooriginal-1-pe.html>> Acesso em: 22 março 2018.
- ¹⁶ Sítio da ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação - Resolução RDC nº 18, de 24 de março de 2008. Disponível em:
- ¹⁷ Sítio da ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 271, de 23 de setembro de 2005. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_271_2005.pdf/b51df869-921a-412e-92d9-c1626871f383> Acesso em: 22 de março de 2018.
- ¹⁸ de Paiva, R. P. O.; Morabito, R. Um modelo de otimização para o planejamento agregado da produção em usinas de açúcar e álcool. *Gestão & Produção, São Carlos* **2007**, *14*, 25. [CrossRef]
- ¹⁹ Machado, S. S.; *Tecnologia da fabricação do açúcar*, 1a. ed., IFG (Santa Maria): Inhumas, 2012.
- ²⁰ Manhani, T. M.; Campos, M. V. M.; Donati, F. P.; Moreno, A. H. Sacarose, suas propriedades e os novos edulcorantes. *Revista Brasileira Multidisciplinar* **2014**, *17*, 113. [CrossRef]
- ²¹ Yang, S. T.; Yu, M.; *Bioprocessing Technologies in Biorefinery for Sustainable Production of Fuels, Chemicals, and Polymers*, 1a. ed., John Wiley & Sons: New Jersey, 2013.
- ²² Silva, C. C.; Assunção, L. F.; Sousa Filho, J. W. Determinação da inversão de sacarose em caldo de cana-de-açúcar submetido a tratamento por irradiação micro-ondas para produção de açúcar. *Revista Brasileira de Ciência, Tecnologia e Inovação* **2017**, *2*, 6. [Link]
- ²³ Araújo, F. A. D. Processo de clarificação do caldo de cana pelo método da bicarbonatação. *Revista Ciências e Tecnologia* **2007**, *1*, 1. [Link]
- ²⁴ Sifton, R. N. C. *BR PI 0505003-0 B1* **2007**.
- ²⁵ Arezes, P. M.; Baptista, J. S.; Barroso, M. P.; Carneiro, P.; Cordeiro, P.; Costa, N.; Melo, R. B.; Miguel, A. S.; Perestrelo, G.; *Occupational Safety and Hygiene IV*, 1a., ed., Taylor & Francis Group: London, 2016.
- ²⁶ Asikin, Y.; Kamiya, A.; Mizu, M.; Takara, K.; Tamaki, H.; Wada, K. Changes in the physicochemical characteristics, including flavour components and Maillard reaction products, of non-centrifugal cane brown sugar during storage. *Food chemistry* **2014**, *149*, 170. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁷ Payne, J. H. *Operações unitárias na produção de açúcar*, 1a. ed., NBL Editora, 1990.
- ²⁸ Davis, S. B. The chemistry of colour removal: a processing perspective. *Proceedings of the South African Sugar Technologists Association* **2001**, *75*, 328. [Link]
- ²⁹ Madho, S.; Davis, S. B. Review of Proven Technologies Available for the Reduction of Raw Sugar Colour. *Proceedings of the South African Sugar Technologists Association* **2008**, *81*, 165. [Link]
- ³⁰ Curi, P. N.; Carvalho, C. S.; Salgado, D. L.; Pio, R.; Pasqual, M.; de Souza, F. B. M.; de Souza, V. R. Influence of different types of sugars in physalis jellies. *Food Science and Technology* **2017**, *37*, 349. [CrossRef]
- ³¹ Araujo, E. R.; Borges, M. T. M. R.; Ceccato-Antonini, S. R.; Verruma-Bernardi, M. R. Qualidade de açúcares mascavo produzidos em um assentamento da reforma agrária. *Alimentos e Nutrição* **2011**, *22*, 617. [Link]
- ³² Kumar, A.; Tiwari, G. N. Effect of shape and size on convective mass transfer coefficient during greenhouse drying (GHD) of Jaggery. *Journal of Food Engineering* **2006**, *73*, 121. [CrossRef]
- ³³ Morilla, C. H. G.; Alves, L. R. A.; Aguiar, C. L. Processo de clarificação de caldo de cana-de-açúcar por sulfitação: barreiras comerciais e impactos econômicos. *A Economia em Revista-AERE* **2016**, *24*, 1. [CrossRef]
- ³⁴ Vitolo, M. Invertase activity of intact *Saccharomyces cerevisiae* cells cultured in sugarcane molasses by batch fermentation process. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2019**, *8*, 126. [Link]
- ³⁵ Gratão, A. C. A.; Berto, M. I.; Silveira Júnior, V. Reologia do açúcar líquido invertido: influência da temperatura na viscosidade. *Ciência e Tecnologia de Alimentos* **2004**, *24*, 652. [CrossRef]
- ³⁶ Gehlawat, J. K. New technology for invert sugar and high fructose syrups from sugarcane. *Indian Journal of Chemical Technology* **2001**, *8*, 28. [Link]
- ³⁷ Tomotani, E. J.; Vitolo, M. Inverted sugar syrup attained from sucrose hydrolysis using a membrane reactor. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2010**, *46*, 571. [CrossRef]

- ³⁸ White, J. S. Em *Sucrose, HFCS, and Fructose: History, Manufacture, Composition, Applications, and Production*; Rippe, J., eds.; Nutrition and Health. Humana Press, New York, 2014, cap. 2. [CrossRef]
- ³⁹ Cooke, D. A.; Scott, J. E.; *The sugar beet crop*, 1a. ed., Springer Science & Business Media, 1993. [CrossRef]
- ⁴⁰ Almeida, M. R.; Alves, R. S.; Nascimbem, L. B. L. R.; Stephani, R.; Poppi, R. J.; de Oliveira, L. F. C. Determination of amylose content in starch using Raman spectroscopy and multivariate calibration analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2010**, *397*, 2693. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴¹ Hebeda, R. E. Em *Enzymes in food processing*; Nagodawithana, T.; Reed, G., 3a. ed., Academic Press, Inc.: London, 1993, cap. 12.
- ⁴² Zobel, H. F. Molecules to granules: a comprehensive starch review. *Starch* **1988**, *40*, 44. [CrossRef]
- ⁴³ Masina, N.; Choonara, Y. E.; Kumar, P.; du Toit, L. C.; Govender, M.; Indermun, S.; Pillay, V. A review of the chemical modification techniques of starch. *Carbohydrate Polymers* **2017**, *157*, 1226. [CrossRef]
- ⁴⁴ Dur, S.; Daulay, A. H.; Nasution, M. I. P.; Sari, R. F.; Furqan, M. Preparation and properties nanozeolite-filled modified oil palm trunk starch nanocomposites. *Journal of Physics: Conference Series* **2018**, *1120*, 012025. [CrossRef]
- ⁴⁵ Roosevelt, M. *Superfoods for Life, Coconut*, 1a. ed., Fair Winds Press, 2014.
- ⁴⁶ Purnomo, H. Sugar components of coconut sugar in Indonesia. *ASEAN Food Journal* **1992**, *7*, 200. [Link]
- ⁴⁷ Punchihewa, P. G.; Arancon, R. N. Coconut: Post harvest Operations. Asian and Pacific Coconut Community, 1999. Disponível em: <[http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/inpho/docs/Post_Harvest_Compedium - Coconut.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/inpho/docs/Post_Harvest_Compedium_-_Coconut.pdf)> Acesso em: 27 junho 2018.
- ⁴⁸ Sadler, M. J. *Foods, Nutrients and Food Ingredients with Authorised EU Health Claims*, Vol.1, Woodhead Publishing Limited: Cambridge, 2014.
- ⁴⁹ 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* **2017**, *18*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁰ Philippe, R. N.; De Mey, M.; Anderson, J.; Ajikumar, P. K. Biotechnological production of natural zero-calorie sweeteners. *Current Opinion in Biotechnology* **2014**, *26*, 155. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵¹ Priya, K.; Gupta, V. R. M.; Srikanth, K. Natural sweeteners: A complete review. *Journal of Pharmacy Research* **2011**, *4*, 2034. [Link]
- ⁵² Boscolo, M. Sucroquímica: Síntese e potencialidades de aplicações de alguns derivados químicos de sacarose. *Química Nova* **2003**, *26*, 906. [CrossRef]
- ⁵³ Oku, T.; Nakamura, S. Digestion, absorption, fermentation, and metabolism of functional sugar substitutes and their available energy. *Pure and Applied Chemistry* **2002**, *74*, 1253. [CrossRef]
- ⁵⁴ Maranhão, L. C. A. *Tese de Doutorado*. Universidade Estadual de Campinas, 2001. [Link]
- ⁵⁵ Mahmoudi, R.; Pakbin, B. An Overview of the Hazards and Management Strategies for Antibiotic Residue in Honey. *International Journal of Food Nutrition and Safety* **2015**, *6*, 165. [Link]
- ⁵⁶ Saba, Z. H.; Suzana, M.; My, Y. A. Honey: food or medicine. *Medicine & Health* **2013**, *8*, 3. [Link]
- ⁵⁷ Somme, L.; Vanderplanck, M.; Michez, D.; Lombaerde, I.; Moerman, R.; Wathélet, B.; Wattiez, R.; Lognag, G.; Jacquemart, A.-L. Pollen and nectar quality drive the major and minor floral choices of bumble bees. *Apidologie* **2015**, *46*, 92. [CrossRef]
- ⁵⁸ Bosi, G.; Battaglini, M. Gas Chromatographic Analysis of Free and Protein Amino Acids in Some Unifloral Honeys. *Journal of Apicultural Research* **1978**, *17*, 152. [CrossRef]
- ⁵⁹ Bogdanov, S. Jurendic, T.; Sieber, R.; Gallmann, P. Honey for nutrition and health: a review. *Journal of the American College of Nutrition* **2008**, *27*, 677. [PubMed]
- ⁶⁰ Meda, A.; Lamien, C. E.; Romito, M.; Millogo, J.; Nacoulma, O. G. Determination of the total phenolic, flavonoid and proline contents in Burkina Fasan honey, as well as their radical scavenging activity. *Food Chemistry* **2005**, *91*, 571. [CrossRef]
- ⁶¹ Tomás-Barberán, F. A.; Martos, I.; Ferreres, F.; Radovic, B. S.; Anklam, E. HPLC flavonoid profiles as markers for the botanical origin of European unifloral honeys. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **2001**, *81*, 485. [CrossRef]
- ⁶² Qiu, P. Y.; Ding, H. B.; Tang, Y. K.; Xu, R. J. Determination of Chemical Composition of Commercial Honey by Near-Infrared Spectroscopy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1999**, *47*, 2760. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶³ De Oliveira, F. A.; de Abreu, A. T.; Nascimento, N. O.; Froes-Silva, R. E. S.; Antonini, Y.; Nalini Jr., H. A.; de Lena, J. C. Evaluation of matrix effect on the determination of rare earth elements and As, Bi, Cd, Pb, Se and In in honey and pollen of native Brazilian bees (*Tetragonisca angustula* – Jataí) by Q-ICP-MS. *Talanta* **2017**, *162*, 488. [CrossRef] [PubMed]

- ⁶⁴ Alvarez-Suarez, J. M.; Giampieri, F.; Battino, M. Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *Current Medicinal Chemistry* **2013**, *20*, 621. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁵ Mahmoodi-Khaledi, E.; Lozano-Sánchez, J.; Bakhouch, A.; Habibi-Rezaei, M.; Sadeghian, I.; Segura-Carretero, A. Physicochemical properties and biological activities of honeys from different geographical and botanical origins in Iran. *European Food Research and Technology* **2017**, *243*, 1019. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁶ Schramm, D. D.; Karim, M.; Schrader, H. R.; Holt, R. R.; Cardetti, M.; Keen, C. L. Honey with high levels of antioxidants can provide protection to healthy human subjects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2003**, *51*, 1732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁷ Yaghoobi, N.; Al-Waili, N.; Ghayour-Mobarhan, M.; Parizadeh, S. M. R.; Abasalti, Z.; Yaghoobi, Z.; Yaghoobi, F.; Esmaeili, H.; Kazemi-Bajestani, S. M. R.; Aghasizadeh, R.; Saloom, K. Y.; Ferns, G. A. A. Natural honey and cardiovascular risk factors; effects on blood glucose, cholesterol, triacylglycerole, CRP, and body weight compared with sucrose. *The Scientific World Journal* **2008**, *8*, 463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁸ Wang, X.-H.; Andrae, L.; Engeseth, N. J. Antimutagenic effect of various honeys and sugars against Trp-p-1. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2002**, *50*, 6923. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁹ Omotayo, E. O.; Gurtu, S.; Sulaiman, S. A.; Wahab, M. S. A.; Sirajudeen, K. N. S.; Salleh, M. S. M. Hypoglycemic and antioxidant effects of honey supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* **2010**, *80*, 74. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁰ Kwakman, P. H. S.; te Velde, A. A.; de Boer, L.; Speijer, D.; Vandenbroucke-Grauls, M. J. C.; Zaat, S. A. J. How honey kills bacteria. *The FASEB Journal* **2010**, *24*, 2576. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷¹ Arfah, R. A.; Ahmad, A.; Dali, S.; Djide, M. N.; Arif, A. R. Utilization of α -amylase enzyme from *Bacillus stearothermophilus* RSA11₁₈ for maltodextrin production from sago starch. *Journal of Physics: Conference Series* **2018**, *979*, 012018. [[CrossRef](#)]
- ⁷² Takeiti, C. Y.; Kieckbusch, T. G.; Collares-Queiroz, F. P. Morphological and physicochemical characterization of commercial maltodextrins with different degrees of dextrose-equivalent. *International Journal of Food Properties* **2010**, *13*, 411. [[CrossRef](#)]
- ⁷³ Shimomura, K.; Vitaterna, M. H.; Zee, P. C. *United States Patent Application 16/191,166* **2019**. (US20190151348A1)
- ⁷⁴ Parker, K.; Salas, M.; Nwosu, V. C. High fructose corn syrup: Production, uses and public health concerns. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews* **2010**, *5*, 71. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁵ Lina, B. A. R.; Jonker, D.; Kozianowski, G. Isomaltulose (Palatinose®): a review of biological and toxicological studies. *Food and Chemical Toxicology* **2002**, *40*, 1375. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁶ Barea-Alvarez, M.; Benito, M. T.; Olano, A.; Jimeno, M. L.; Moreno, F. J. Synthesis and Characterization of Isomaltulose-Derived Oligosaccharides Produced by Transglucosylation Reaction of *Leuconostoc mesenteroides* Dextranase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2014**, *62*, 9137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁷ Hooshmand, S.; Holloway, B.; Nemoseck, T.; Cole, S.; Petrisko, Y.; Hong, M. Y.; Kern, M. Effects of Agave Nectar Versus Sucrose on Weight Gain, Adiposity, Blood Glucose, Insulin, and Lipid Responses in Mice. *Journal of Medicinal Food* **2014**, *17*, 1017. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁸ Santos-Zea, L.; Rosas-Pérez, A. M.; Leal-Díaz, A. M.; Gutiérrez-Urbe, J. A. Variability in Saponin Content, Cancer Antiproliferative Activity and Physicochemical Properties of Concentrated Agave Sap. *Journal of Food Science* **2016**, *81*, H2069. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁹ Teferra, T. F. Direct and Indirect Actions of Inulin as Prebiotic Polysaccharide: A Review. *Cient Periodique Nutrition* **2019**, *3*, 1-15. [[Link](#)]
- ⁸⁰ O'Brien-Nabors, L. *Alternative sweeteners*, 3a. ed., CRC Press: New York, 2016.
- ⁸¹ Sheet, B. S.; Artık, N.; Ayed, M. A.; Abdulaziz, O. F. Some Alternative Sweeteners (Xylitol, Sorbitol, Sucralose and Stevia): Review. *Karalmas Science and Engineering Journal* **2014**, *4*, 63. [[CrossRef](#)]
- ⁸² Grembecka M. *Em Sugar Alcohols as Sugar Substitutes in Food Industry*; Merillon J. M.; Ramawat, K., eds.; Springer: Switzerland, 2016, pp 1-27. [[CrossRef](#)]
- ⁸³ Mussatto, S. I.; Roberto, I. C. Xilitol: Edulcorante com efeitos benéficos para a saúde humana. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2002**, *38*, 401. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁴ Barbaro, P.; Liguori, F.; Moreno-Marrodan, C. Selective direct conversion of C₅ and C₆ sugars to high added-value chemicals by a bifunctional, single catalytic body. *Green Chemistry* **2016**, *18*, 2935. [[CrossRef](#)]

- ⁸⁵ Herskowitz, M. Modelling of a trickle-bed reactor—the hydrogenation of xylose to xylitol. *Chemical Engineering Science* **1985**, *40*, 1309. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁶ Park, Y.-C.; Oh, E. J.; Jo, J.-H.; Jin, Y.-S.; Seo, J.-H. Recent advances in biological production of sugar alcohols. *Current Opinion in Biotechnology* **2016**, *37*, 105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁷ Granström, T. B.; Izumori, K.; Leisola, M. A rare sugar xylitol. Part I: the biochemistry and biosynthesis of xylitol. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2007**, *74*, 277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁸ Peterson, M. E. Xylitol. *Topics in Companion Animal Medicine* **2013**, *28*, 18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁹ Asano, T.; Levitt, M. D.; Goetz, F. C. Xylitol Absorption in Healthy Men. *Diabetes* **1973**, *22*, 279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁰ Ylikahri, R. Metabolic and Nutritional Aspects of Xylitol. *Advances in Food Research* **1979**, *25*, 159. [[CrossRef](#)]
- ⁹¹ Grembecka, M. Sugar alcohols — their role in the modern world of sweeteners: a review. *European Food Research and Technology* **2015**, *241*, 1. [[CrossRef](#)]
- ⁹² Maranhão, L. C. A.; Sales, F. G.; Pereira, J. A. F. R.; Abreu, C. A. M. Kinetic evaluation of polyol production by three-phase catalytic hydrogenation of saccharides. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* **2004**, *81*, 169-175. [[CrossRef](#)]
- ⁹³ Kobayashi, Y.; Iwata, H.; Mizushima, D.; Ogihara, J.; Kasumi, T. Erythritol production by *Moniliella megachiliensis* using nonrefined glycerol waste as carbon source. *Letters in Applied Microbiology* **2015**, *60*, 475. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁴ Grumezescu, A. M.; Holban, A. M. *Microbial Production of Food Ingredients and Additives*, 1a. ed., Elsevier Inc., 5, 2017.
- ⁹⁵ Gwak, M.-J.; Chung, S.-J.; Kim, Y. J.; Lim, C. S. Relative sweetness and sensory characteristics of bulk and intense sweeteners. *Food Science and Biotechnology* **2012**, *21*, 889. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁶ Anton, S. D.; Martin, C. K.; Han, H.; Coulon, S.; Cefalu, W. T.; Geiselman, P.; Williamson, D. A. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* **2010**, *55*, 37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁷ Goyal, S. K.; Samsher; Goyal, R. K. Stevia (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener: a review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* **2010**, *61*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁸ Li, L.; Seeram, N. P. Maple Syrup Phytochemicals Include Lignans, Coumarins, a Stilbene, and Other Previously Unreported Antioxidant Phenolic Compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2010**, *58*, 11673. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁹ St-Pierre, P.; Pilon, G.; Dumais, V.; Dion, C.; Dubois, M.-J.; Dubé, P.; Desjardins, Y.; Marette, A. Comparative analysis of maple syrup to other natural sweeteners and evaluation of their metabolic responses in healthy rats. *Journal of Functional Foods* **2014**, *11*, 460. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰⁰ Seki, H.; Ohyama, K.; Sawai, S.; Mizutani, M.; Ohnishi, T.; Sudo, H.; Akashi, T.; Aoki, T.; Saito, K.; Murakana, T. Licorice β -amyrin 11-oxidase, a cytochrome P450 with a key role in the biosynthesis of the triterpene sweetener glycyrrhizin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2008**, *105*, 14204. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰¹ Chattopadhyay, S.; Raychaudhuri, U. Chakraborty, R. Artificial sweeteners - a review. *Journal of Food Science and Technology* **2014**, *51*, 611. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰² Sang, Z.; Jiang, Y.; Tsoi, Y.-K.; Leung, K. S.-Y. Evaluating the environmental impact of artificial sweeteners: A study of their distributions, photodegradation and toxicities. *Water Research* **2014**, *52*, 260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰³ Whitehouse, C. R; Boullata, J.; McCauley, L. A. The Potential Toxicity of Artificial Sweeteners. *American Association of Occupational Health Nurses* **2008**, *56*, 251. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰⁴ Tarbell, D. S.; Tarbell, A. T. The discovery of saccharin. *Journal of Chemical Education* **1978**, *55*, 161. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰⁵ Uçar, A.; Yilmaz, S. Saccharin genotoxicity and carcinogenicity: a review. *Advances in Food Sciences* **2015**, *37*, 138. [[Link](#)]
- ¹⁰⁶ Zafar, T.; Naik, Q. A. B.; Shrivastava, V. K. Aspartame: Effects and Awareness. *MOJ Toxicology* **2017**, *3*, 23. [[Link](#)]
- ¹⁰⁷ Dhartiben, K.; Aparnathi, K. D. Chemistry and Use of Artificial Intense Sweeteners. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* **2017**, *6*, 1283. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰⁸ Ager, D. J.; Pantaleone, D. P.; Henderson, S. A.; Katritzky, A. R.; Prakash, A.; Walters, D. E. Commercial, Synthetic Nonnutritive Sweeteners. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 1802. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰⁹ Okasha, E. F. Effect of long term-administration of aspartame on the ultrastructure of sciatic nerve. *Journal of Microscopy and Ultrastructure* **2016**, *4*, 175. [[CrossRef](#)]

- ¹¹⁰ Humphries, P.; Pretorius, E.; Naudé, H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *European Journal of Clinical Nutrition* **2008**, *62*, 451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹¹ Villareal, L. M. A.; Cruz, R. A. M.; Ples, M. B.; Vitor II, R. J. S. Neurotropic effects of aspartame, stevia and sucralose on memory retention and on the histology of the hippocampus of the ICR mice (*Mus musculus*). *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* **2016**, *6*, 114. [[CrossRef](#)]
- ¹¹² Nabors, L. B.; Gelardi, R. C. *Intense sweeteners*, 3a. ed., Copyright, 2001.
- ¹¹³ Bian, X.; Chi, L.; Goa, B.; Tu, P.; Ru, H.; Lu, K. Gut Microbiome Response to Sucralose and Its Potential Role in Inducing Liver Inflammation in Mice. *Frontiers in Physiology* **2017**, *8*, 487. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹⁴ Schiffman, S. S.; Rother, K. I. Sucralose, A Synthetic Organochlorine Sweetener: Overview of Biological Issues. *Journal of Toxicology and Environmental Health* **2013**, *16*, 399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹⁵ Witt, J. Em *Low-calories Sweeteners: Present and Future*; Corti, A., Vol. 85; Karger: Basel, 1999, 52-57.
- ¹¹⁶ Corti, A. *Low-Calories Sweeteners: Present and Future*, Vol. 85, Karger: Basel, 1999.
- ¹¹⁷ Prakash, I.; Bishay, I. E. Development of a New, No Calorie Commercial Sweetener Neotame. *ACS Symposium Series* **2008**, *979*, 492. [[CrossRef](#)]
- ¹¹⁸ Chi, L.; Bian, X.; Gao, B.; Tu, P.; Lai, Y.; Ru, H.; Lu, K. Effects of the Artificial Sweetener Neotame on the Gut Microbiome and Fecal Metabolites in Mice. *Molecules* **2018**, *23*, 367. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹⁹ Mortensen, A. Sweeteners permitted in the European Union: safety aspects. *Food & Nutrition Research* **2006**, *50*, 104. [[CrossRef](#)]
- ¹²⁰ Bopp, B. A. Sonders, R. C.; Kesterson, J. W.; Renwick, A. G. Toxicological aspects of cyclamate and cyclohexylamine. *Critical Reviews in Toxicology* **1986**, *16*, 213. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²¹ Drasar, B. S.; Renwick, A. G.; Williams, R. T. The role of the gut flora in the metabolism of cyclamate. *Biochemical Journal* **1972**, *129*, 881. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²² Takayama, S.; Renwick, A. G.; Johansson, S. L.; Thorgeirsson, U. P.; Tsutsumi, M.; Dalgard, D. W.; Sieber, S. M. Long-Term Toxicity and Carcinogenicity Study of Cyclamate in Nonhuman Primates. *Toxicological Sciences* **2000**, *53*, 33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²³ Glowaky, R. C.; Hendrich, M. E.; Smiles, R. E.; Torres, A. Development and Uses of Alitame: A Novel Dipeptide Amide Sweetener. *ACS Symposium Series* **1991**, *450*, 57. [[CrossRef](#)]
- ¹²⁴ Bastaki, S. Pharmacotherapy of nonnutritive sweeteners in diabetes mellitus. *International Journal of Diabetes and Metabolism* **2015**, *23*, 11. [[Link](#)]
- ¹²⁵ Drauz, K.; Knaup, G.; Retzow, S.; Schwarm, M.; Weckbecker, C. *United States Patent Application Publication 5,874,121* **1999**. (US5874121A)
- ¹²⁶ Brennan, T. M.; Hendrick, M. E. *United States Patent Application Publication 4,411,925* **1983**. (US4411925A)
- ¹²⁷ Abbott, P. J.; Walker, R.; Leclercq, C. Alitame. *Toxicology Data Network* **2002**. [[Link](#)]
- ¹²⁸ Wolfrom, M. L.; Thompson, A.; O'Neill, A. N.; Galkowski, T. T. Isomaltitol. *Journal of the American Chemical Society* **1952**, *74*, 1062. [[Link](#)]
- ¹²⁹ Wijers, M. C.; Sträter, P. J. Em *Alternative sweeteners*; O'Brien-Nabors, L., 3a. ed.; Marcel Dekker, Inc.: Suíça, 2001, cap. 15.
- ¹³⁰ **Mäkinen, K. K.** Gastrointestinal Disturbances Associated with the Consumption of Sugar Alcohols with Special Consideration of Xylitol: Scientific Review and Instructions for Dentists and Other Health-care Professionals. *International Journal of Dentistry* **2016**, 2016, 5967907. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³¹ Wolfrom, M. L.; Gardener, T. S. Melibiotol and maltitol. *Journal of the American Chemical Society* **1940**, *62*, 2553. [[CrossRef](#)]
- ¹³² Kearsley, M. W; Boghani, N. Em *Alternative sweeteners*; O'Brien-Nabors, L., 4a ed.; CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, 2011, cap. 16.
- ¹³³ Dobрева, V.; Hadjikinova, M.; Slavov, A.; Hadjikinov, D.; Dobrev, G.; Zhekova, B. Functional properties of maltitol. *Agricultural Science and Technology* **2013**, *5*, 168. [[Link](#)]
- ¹³⁴ Kearsley, M. W; O'Donnell, K. *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*, 1a. ed., Blackwell Publishing: Índia, 2012.
- ¹³⁵ Birch, G. G. Em *Advances in Carbohydrate Chemistry*; Wolfrom, M.L.; Tipson, R.S., Vol.18; Academic Press: New York, 1963, cap. Trehaloses.
- ¹³⁶ Washburn, C; Christensen, N. Sugar Substitutes: Artificial Sweeteners and Sugar Alcohols. *Food and Nutrition* **2012**, *1*, 1. [[Link](#)]
- ¹³⁷ Anwar, A.; Khan, N. A.; Siddiqui, R. Galactose as novel target against *Acanthamoeba* cysts. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **2019**, *13*, e0007385 [[PubMed](#)]

- ¹³⁸ Martínez-Monteagudo, S. I.; Enteshari, M.; Metzger, L. Lactitol: Production, properties, and applications. *Trends in Food Science & Technology* **2019**, *83*, 181. [[CrossRef](#)]
- ¹³⁹ Olli, K.; Saarinen, M. T.; Forssten, S. D.; Madetoja, M.; Herzig, K.-H.; Tiihonen, K. Independent and Combined Effects of Lactitol, Polydextrose, and *Bacteroides thetaiotaomicron* on Postprandial Metabolism and Body Weight in Rats Fed a High-Fat Diet. *Frontiers in Nutrition* **2016**, *3*, 15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴⁰ Ajinomoto North America. Advantame. Nutrition and Health, 2014. Disponível em: <<https://www.ajinorthamerica.com/wp-content/uploads/2016/08/AJINA-News-Release-Advantame.pdf>> Acesso em: 28 agosto 2018.
- ¹⁴¹ Maluly, H. D. B.; Johnston, C.; Giglio, N. D.; Schreiner, L. L.; Roberts, A.; Abegaz, E. G. Low-and No-Calorie Sweeteners (LNCS): critical evaluation of their safety and health risks. *Food Science and Technology* **2020**, *40*, 1. [[CrossRef](#)]
- ¹⁴² Divi, M. K. P.; Rao, M. A. N.; Nowshuddin, S. *United States Patent Application Publication US 2016/0304439 A1* **2016**. (US9512063B2).
- ¹⁴³ Food Safety Commission of Japan (FSCJ). Risk Assessment Report. Advantame (Food Additives), 2013. Disponível em: <http://www.fsc.go.jp/english/evaluationreports/foodadditive/advantame_report.pdf> Acesso em 28 agosto 2018.
- ¹⁴⁴ Otabe, A.; Fujjeda, T.; Masuyama, T. Chronic oral toxicity of *N*-[*N*-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the dog. *Food and Chemical Toxicology* **2011**, *49*, S49. [[CrossRef](#)]
- ¹⁴⁵ Scientific Opinion on the safety of advantame for the proposed uses as a food additive. *European Food Safety Authority (EFSA)* **2013**, *11*, 3301. [[Link](#)]
- ¹⁴⁶ WHO - World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children. Genebra, 2015. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149782/9789241549028_eng>