



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Inês Sofia Jacob Rodrigues

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação da exposição aos edulcorantes por crianças e jovens” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho e da Professora Doutora Angelina Pena e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

**Inês Sofia Jacob Rodrigues**

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação da exposição aos edulcorantes por crianças e jovens” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho e da Professora Doutora Angelina Pena e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro, 2020

Eu, Inês Sofia Jacob Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015229674, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação da exposição aos edulcorantes por crianças e jovens” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 23 de outubro de 2020.

Inês Sofia Jacob Rodrigues

(Inês Sofia Jacob Rodrigues)

*“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.”*

Ricardo Reis

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, irmã e avó Inês, por todo o incentivo, carinho, disponibilidade e força transmitidos para alcançar os meus objetivos.

Aos meus amigos e colegas, por serem a minha segunda família e terem vivido comigo esta etapa tão única da minha vida.

À Maria, à Marisa, à Melissa pelo companheirismo, apoio incondicional e por todos os momentos tão únicos que partilhámos.

À Catarina, afilhada e amiga imprescindível, por estares sempre presente e teres marcado de uma forma tão especial o meu percurso em Coimbra.

À minha orientadora interna, Professora Doutora Angelina Pena, por toda a disponibilidade, paciência e profissionalismo demonstrado no auxílio da escrita desta monografia.

À minha orientadora de estágio, Dra. Capitolina Figueiredo Pinho, e aos restantes elementos da equipa da Farmácia Figueiredo, Dra. Catarina, Dra. Inês, Dra. Liliana, Dr. Luís, Dra. Patrícia e Dra. Sara agradeço os ensinamentos, a disponibilidade, simpatia, a boa disposição constante e apoio que me prestaram durante o meu período de estágio.

A Coimbra, por ter sido a minha casa, e por tudo o que vivi e aprendi aos longo destes 5 anos que ficarão para sempre guardados no meu coração.

Um grande obrigado!

# Índice Geral

## Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	8
<b>1. Introdução</b> .....	9
<b>2. Farmácia Figueiredo</b> .....	10
<b>3. Análise SWOT</b> .....	10
3.1. Pontos Fortes ( <i>Strengths</i> ) .....	11
3.1.1. Localização da farmácia .....	11
3.1.2. <i>Marketing</i> Farmacêutico .....	12
3.1.3. Homeopatia, Fitoterapia e Aromaterapia .....	12
3.1.4. Metodologia <i>Kaizen</i> .....	13
3.1.5. Programa de Troca de Seringas .....	13
3.1.6. VALORMED .....	14
<b>3.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)</b> .....	14
3.2.1. Espaço físico .....	14
3.2.2. Disposição do balcão de atendimento .....	14
3.2.3. Erros de <i>stock</i> .....	14
<b>3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>)</b> .....	15
3.3.1. Preparação Individualizada da Medicação (PIM) .....	15
3.3.2. Participação em formações .....	15
<b>3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)</b> .....	16
3.4.1. Pandemia de COVID-19 .....	16
3.4.2. Solicitação de MSRM sem prescrição médica .....	16
3.4.3. Dificuldade no aconselhamento farmacêutico .....	17
3.4.4. Medicamentos esgotados/rateados .....	17
<b>4. Casos Práticos</b> .....	17
Caso I .....	17
Caso II .....	18
<b>5. Conclusão</b> .....	18
<b>6. Bibliografia</b> .....	20
<b>7. Anexos</b> .....	21
Anexo 1 – Preparação Individualizada de Medicação .....	21
Anexo 2 – Montra alusiva a campanha promocional .....	22

Parte II - Monografia “Avaliação da exposição aos edulcorantes por crianças e jovens”

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	24
<b>Resumo</b> .....	25
<b>Abstract</b> .....	26
<b>1. Introdução</b> .....	27
<b>2. Classificação de edulcorantes</b> .....	29
<b>3. Toxicidade</b> .....	35
<b>4. Aspectos Regulamentares</b> .....	40
Rotulagem .....	40
<b>5. Exposição aos edulcorantes</b> .....	42
<b>5.1. Alterações metabólicas</b> .....	42
<b>5.2. Alterações na microbiota intestinal</b> .....	43
<b>5.3. Desregulação do apetite</b> .....	43
<b>6. IDA em crianças e jovens</b> .....	44
<b>7. Exposição materna a edulcorantes durante a gravidez e lactação</b> .....	44
<b>8. Recomendações relativas ao consumo de edulcorantes artificiais</b> .....	45
<b>9. Medidas implementadas para reduzir o consumo de edulcorantes</b> .....	45
O papel das escolas.....	45
Tributação alimentar.....	46
<b>10. Conclusões</b> .....	47
<b>11. Bibliografia</b> .....	49

## **Parte I**

# **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**



**farmácia  
figueiredo**

Sob orientação da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho



## **Lista de Abreviaturas**

**AINE** - Anti-Inflamatórios Não Esteróides

**COVID - 19** - Doença de Coronavírus

**DGS** - Direção Geral da Saúde

**FF** - Farmácia Figueiredo

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**OF** - Ordem dos Farmacêuticos

**PIM** - Preparação Individualizada de Medicação

**PTS** - Programa de Troca de Seringas

**SIDA** - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**SWOT** - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**VIH** - Vírus da Imunodeficiência Humana

## I. Introdução

O farmacêutico é o profissional especializado no medicamento, tendo um impacto determinante na saúde pública, uma vez que como agente promotor é defensor da mesma.<sup>1</sup>

A farmácia comunitária corresponde ao local onde, geralmente, se dá o primeiro contacto com utente em questões de saúde.<sup>2</sup> Como tal, o farmacêutico comunitário realiza funções importantes tais como a avaliação e interpretação das prescrições médicas, sensibilização para o uso racional do medicamento, determinação de alguns parâmetros bioquímicos, execução de testes rápidos, acompanhamento farmacoterapêutico, revisão da medicação dos utentes, Preparação Individualizada da Medicação (PIM), entre outros.<sup>1,3</sup>

A elaboração deste relatório assenta no âmbito da realização do estágio curricular, em Farmácia Comunitária, integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF).

O estágio em causa foi realizado na Farmácia Figueiredo (FF) sob orientação da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho, com início a 6 de janeiro de 2020 e término a 11 de agosto de 2020, perfazendo um total de 810 horas realizadas.

No presente relatório descrevo e avalio de forma crítica o meu período de estágio sob a forma de uma análise SWOT, contendo os pontos fortes (*Strengths*), fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) relativos a esta experiência.

## 2. Farmácia Figueiredo

A Farmácia Figueiredo localiza-se na Rua da Sofia, n.º. 107, em plena Baixa da Cidade de Coimbra. Inaugurada em 1928, a FF encontra-se num edifício com 5 pisos.

### → Piso -1

Corresponde ao *back office*, local onde são realizadas as atividades relacionadas com a gestão de *stocks*, desde a receção e armazenamento dos medicamentos até às devoluções. Adicionalmente, é também neste piso que se efetua a restituição das preparações extemporâneas.

### → Piso 0

Sala de atendimento onde estão expostos os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) de maior rotatividade e arrumados em gavetas atrás do balcão de atendimento e produtos cosméticos.

### → Piso 1

Local onde se realizam variadas determinações bioquímicas, assim como a medição da pressão arterial aos utentes. É também aqui que se encontram expostos produtos de cosmética, de homeopatia, de fitoterapia, de puericultura e de ortopedia.

### → Piso 2

Localizam-se dois gabinetes de atendimento ao público, onde são realizadas consultas de nutrição e podologia.

### → Piso 3

Último piso, onde se encontra o gabinete da Direção Técnica e o laboratório.

## 3. Análise SWOT

O termo SWOT é o acrónimo de *Strenghts* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades), e *Threats* (Ameaças).

Desenvolvido nos anos 60 num contexto empresarial, permite uma análise fundamentada de duas dimensões: a interna, contemplando as forças e fraquezas; a externa, enaltecendo as oportunidades e as ameaças sentidas durante o meu período de estágio.<sup>4</sup>

**Tabela I.** Análise SWOT: Pontos Fortes, Fracos, Ameaças e Fraquezas.

Análise Interna	<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Localização da farmácia.</li><li>• <i>Marketing</i> Farmacêutico.</li><li>• Homeopatia, Fitoterapia e Aromaterapia.</li><li>• Metodologia <i>Kaizen</i>.</li><li>• Programa de Troca de Seringas (PTS).</li><li>• VALORMED.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Espaço físico.</li><li>• Disposição do balcão de atendimento.</li><li>• Erros de <i>stock</i>.</li></ul>
Análise Externa	<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Preparação Individualizada de Medicação.</li><li>• Participação em formações.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pandemia de COVID -19.</li><li>• Solicitação de MSRM sem prescrição médica.</li><li>• Dificuldade no aconselhamento farmacêutico.</li><li>• Medicamentos Esgotados/Rateados.</li></ul>

### 3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

#### 3.1.1. Localização da farmácia

Como foi já referido, a FF localiza-se numa rua bastante movimentada da cidade, estando, portanto, rodeada de pequenas lojas de comércio tradicional, instituições de prestação de cuidados de saúde, nomeadamente consultórios médicos de diversas especialidades, uma clínica médica e um lar idosos, o que torna a FF acessível aos utentes que frequentam estes organismos, sendo essencialmente uma farmácia local, com clientes habituais e fidelizados.

Apresenta-se, também, como uma farmácia de passagem, nomeadamente para turistas, uma vez que nesta zona da baixa da cidade se verifica um elevado fluxo turístico.

Neste contexto, tive a oportunidade de contactar com diferentes tipos de utentes, de diferentes estratos socioeconómicos e faixas etárias.

### **3.1.2. Marketing Farmacêutico**

A faturação da farmácia comunitária corresponde, maioritariamente, à venda de MSRM, no entanto, com as margens de lucro menores, o *marketing* tornou-se necessário para aumentar a sustentabilidade das farmácias.

O *marketing* farmacêutico prende-se com a divulgação e promoção dos diversos serviços prestados na farmácia, assim como dos MNSRM, com o objetivo de impulsionar vendas, atrair e fidelizar utentes à farmácia.

Na FF sempre fui incentivada, juntamente com as minhas colegas estagiárias, a participar em diversas campanhas de *marketing* tais como cartazes de campanhas promocionais (Ver Anexo II), promoções de marcas, divulgação de produtos sazonais e celebração de ocasiões especiais.

### **3.1.3. Homeopatia, Fitoterapia e Aromaterapia**

A FF distingue-se pela variedade de produtos que apresenta aos seus utentes, nomeadamente no que concerne a terapias não convencionais, como são os casos da homeopatia, fitoterapia e aromaterapia.

A homeopatia assenta, essencialmente, em princípios fundamentais, como o princípio da similitude, ou seja, “a cura do semelhante pelo semelhante” e o princípio da infinitesimalidade, caracterizando-se pelo uso de doses muito reduzidas para provocar a cura.<sup>5</sup>

A fitoterapia baseia-se na utilização de substâncias de origem vegetal que demonstrem qualidade, eficácia e segurança, baseadas no seu uso tradicional.

A aromaterapia é baseada na utilização de óleos essenciais para melhorar o bem-estar e saúde.

O meu contacto com a homeopatia, fitoterapia e aromaterapia na FF foi extremamente importante, uma vez que o MICF não proporciona um conhecimento aprofundado sobre estas correntes.

Atualmente, a procura deste tipo de terapias é elevada, como pude verificar durante o meu período de estágio, sendo que muitos utentes regressavam à farmácia com desejo de adquirir novamente o produto que lhe tinha sido aconselhado, transmitindo-nos um *feedback* bastante positivo em relação aos mesmos.

Posto isto, creio que estas temáticas devem ser tidas em conta no plano de estudos do MICF, uma vez que o farmacêutico, como especialista do medicamento, deve ser capacitado para realizar aconselhamento nestas áreas.

#### **3.1.4. Metodologia Kaizen**

A palavra *Kaizen* tem origem japonesa, em que “*Kai*” significa “mudar”, e “*zen*”, que se traduz para “melhor”. Esta filosofia pressupõe o esforço pela constante melhoria do desempenho em várias áreas de trabalho, incluindo a campo da saúde, devendo fazer parte da rotina de cada trabalhador. <sup>6</sup>

A implementação desta metodologia na farmácia comunitária é vantajosa, pois permite melhorar a capacidade de resposta aos utentes, aumento da rentabilidade da farmácia com menor desperdício para a mesma, tanto a nível de recursos como de tempo.

O contacto com esta metodologia na FF foi interessante, uma vez que se trata de uma filosofia passível de ser aplicada no meu futuro, tanto a nível profissional, como a nível pessoal.

#### **3.1.5. Programa de Troca de Seringas**

A FF é uma das farmácias aderentes ao PTS. Este programa foi implementado em 1993 pela Direção Geral de Saúde (DGS) e Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA, e tem como principais objetivos a prevenção de infeções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), pelo Vírus da Hepatite B (VHB) e da Hepatite C (VHC) entre as Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis (PUDI) quer por via sexual quer por via endovenosa ou parentérica. <sup>7</sup>

O PTS, tendo como lema “*Diz não a uma seringa em 2ª mão*”, pretende evitar a reutilização e abandono de seringas, através da entrega de seringas utilizadas na farmácia, para posterior destruição, em troca de um *kit*, sendo que a entrega de 2 seringas dá direito a um *kit*. <sup>7</sup>

Cada *kit* é composto por: 2 seringas, 2 ampolas, 2 recipientes para preparação da substância, 2 toalhetes desinfetantes, 2 carteiras de ácido cítrico, 2 filtros, 1 preservativo e folheto informativo. <sup>8</sup>

Tendo em consideração a localização da FF e a realidade social em que se insere, esta prática é realizada em escala considerável, em comparação com outras farmácias.

Considero o contacto com esta realidade um ponto importante no meu estágio, pois tornou-me mais ciente relativamente à toxicod dependência, contribuído para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

### **3.1.6. VALORMED**

A VALORMED, entidade gestora sem fins lucrativos, é responsável pela recolha e tratamento de embalagens de medicamentos vazias e medicamentos fora de uso.<sup>9</sup>

É, de facto, importante a sensibilização dos cidadãos para a segurança ambiental, tendo o cuidado em separar estes resíduos dos restantes de modo a evitar contaminações ambientais.

Durante o meu estágio verifiquei que muitos utentes se dirigiam à FF com sacos contendo embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Estes são depositados no contentor que se encontra na farmácia e são posteriormente recolhidos e tratados apropriadamente.

## **3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

### **3.2.1. Espaço físico**

O facto de o espaço físico da FF ser limitado correspondia a um desafio constante, pois implicava uma gestão de *stocks* mais apertada devido ao pouco espaço disponível para o armazenamento de produtos, nunca esquecendo que esta arrumação tem que ser funcional, ou seja, todos os produtos devem ser passíveis de ser distinguidos com facilidade e de alcance acessível.

Esta dificuldade foi sempre facilmente ultrapassada devido à organização e colaboração de toda a equipa.

### **3.2.2. Disposição do balcão de atendimento**

Na FF, a disposição dos balcões de atendimento não permite total confidencialidade nos atendimentos, uma vez que se encontram muito próximos uns dos outros, o que pode deixar alguns utentes desconfortáveis quando pretendem ter uma conversa mais privada. Como tal, sempre que tal se verificava agia de forma a manter a conversa privada, tentando colocar o utente mais confortável. No entanto, caso fosse necessário havia sempre a possibilidade de encaminhamento para um gabinete de atendimento ao público.

### **3.2.3. Erros de *stock***

Os erros de *stock* podem ocorrer em diversas ocasiões, como aquando da receção de encomendas, venda, quebra e devoluções de produtos e/ou medicamentos. Estes erros são

prejudiciais, especialmente durante o atendimento, devido ao tempo que é perdido à procura de um produto, o que pode gerar descontentamento por parte dos utentes.

Como tal, é importante proceder à correção dos erros de *stock* assim que estes são detetados.

### **3.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

#### **3.3.1. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**

A PIM define-se como sendo um serviço efetuado pelo farmacêutico, em que este organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita pelo médico, num dispositivo de múltiplos compartimentos selado na farmácia e descartado após a sua utilização pelo utente (Ver Anexo I).

Esta prática é efetuada semanalmente para diversas entidades, assim como para utentes da FF. O procedimento de PIM realizado na FF está de acordo com a Norma Geral da Preparação Individualizada da Medicação da Ordem dos Farmacêuticos (OF).<sup>10</sup>

A PIM constitui uma mais-valia tanto para os utentes utilizadores deste serviço como para os cuidadores, uma vez que é de fácil utilização e garante a toma dos medicamentos corretos, na dose e hora corretas, reduzindo erros associados à administração de medicamentos e melhorando a adesão à terapêutica.

Durante o meu período de estágio fui-me tornando bastante familiarizada com esta prática, que considero ter sido um ponto forte e diferenciador na minha aprendizagem, uma vez que pude manter um contacto direto com os medicamentos e familiarizar-me com as características organolépticas dos mesmos, assim como me tornou mais ciente da importância de uma terapêutica correta.

#### **3.3.2. Participação em formações**

Sendo a atualização técnico-científica constante e fundamental para o exercício da atividade farmacêutica, a FF possibilitou-me a oportunidade de participar em diversas formações de carácter interno, em áreas variadas como ortopedia, aromaterapia, Sifarma, gestão de conflitos; assim como fui incentivada a participar em formações externas, nomeadamente nas áreas da suplementação alimentar, dermocosmética e COVID-19.



Uma vez que a formação contínua é fulcral para um bom aconselhamento farmacêutico, estas formações constituíram uma ótima oportunidade para a aprendizagem e consolidação de conhecimentos já adquiridos, tendo-me auxiliado no aconselhamento ao utente.

### **3.4. Ameaças (*Threats*)**

#### **3.4.1. Pandemia de COVID-19**

Aquando do início do meu estágio, em janeiro, a COVID-19 era ainda desconhecida, no entanto, dois meses depois, registavam-se os primeiros casos em Portugal, tendo demorado cerca de duas semanas até à suspensão dos estágios curriculares, seguido da decretação de Estado de Emergência no país.

Só em maio é que foi possível assegurar o regresso ao estágio na FF, realizando, durante esse mês, horários por turnos, através da divisão da equipa de modo a evitar cruzamentos entre os turnos.

As normas de segurança propostas pela DGS foram implementadas pela Direção Técnica e cumpridas com todo o rigor por toda a equipa da FF, em prol da saúde pública.

Esta pandemia condicionou a realização de algumas funções desempenhadas regularmente na FF, como a medição da pressão arterial e a determinação de parâmetros bioquímicos, tendo sido retomadas gradualmente, de acordo com as indicações da DGS.

#### **3.4.2. Solicitação de MSRM sem prescrição médica**

Durante o meu estágio fui várias vezes confrontada com utentes a solicitar MSRM sem prescrição médica, nomeadamente benzodiazepinas, antibióticos, Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINE).

Logo no início do meu estágio foi-me explicado que na FF não se cedem MSRM sem prescrição médica. Esta situação levava ao descontentamento de muitos utentes, que apresentavam várias razões para o seu pedido, como o facto de ser uma terapêutica já usual, não quererem recorrer a hospitais ou centros de saúde, desconhecimento da necessidade de receita médica, entre outras.

Perante este tipo de situações, é sempre explicado ao utente as razões pelas quais o medicamento solicitado não pode ser cedido, devendo o farmacêutico assumir aqui um papel essencial na consciencialização para o uso racional do medicamento.

### **3.4.3. Dificuldade no aconselhamento farmacêutico**

Durante o meu período de estágio, tive muitas vezes dificuldade em aconselhar o produto mais adequado para determinada situação. Isto relaciona-se com a falta de experiência prévia no atendimento ao público, dificuldade de interpretação dos sintomas descritos pelos utentes e, conseqüentemente, na escolha da melhor opção para o utente numa elevada diversidade de produtos.

No entanto, com o apoio da equipa da FF, fui ultrapassando essa dificuldade, uma vez que se mostraram sempre disponíveis e prestáveis em esclarecer as minhas dúvidas e me incentivaram a melhorar.

### **3.4.4. Medicamentos esgotados/rateados**

Os medicamentos esgotados correspondem a medicamentos temporariamente indisponíveis, por diversos motivos. Semelhantemente, os medicamentos rateados são medicamentos que se encontram comercializados, mas em quantidades reduzidas.

Durante o meu estágio deparei-me bastante com esta situação, que considero alarmante, uma vez que alguns dos medicamentos em causa são essenciais para muitos utentes.

Para responder a esta problemática, a equipa da FF faz um pedido de esgotados e rateados diariamente aos seus fornecedores, na tentativa de poder satisfazer as necessidades dos seus utentes.

## **4. Casos Práticos**

### **Caso I**

Utente do sexo masculino com cerca de 40 anos dirigiu-se à FF, com o objetivo de realizar um rastreio cardiovascular organizado pela farmácia no âmbito do Dia Mundial do Doente. Pediu para lhe medir a pressão arterial. A primeira medição da pressão arterial apresentava valores de 180/90 mmHg, pelo que questionei o utente se era usual medir a tensão e que valores costumava ter, ao que me respondeu que não se recordava da última vez que o tinha feito. Medi novamente, obtendo o resultado de 200/10 mmHg. Posto isto, perguntei se sofria de alguma doença cardiovascular, ao que me respondeu que não. Seguidamente, expliquei-lhe que os valores da pressão arterial se encontravam muito acima normal, o que poderia ser prejudicial para a sua saúde. Aconselhei-o a dirigir-se, assim que possível, ao centro de saúde mais próximo (Fernão de Magalhães) para ser avaliado por um médico.

Antes de se ir embora, sugeri que fizesse o teste de glicémia, para o despiste de diabetes e o utente concordou. Os valores de glicémia em jejum encontravam-se dentro do normal (< 126 mg/dl).

No dia seguinte regressou à farmácia com uma receita de Coveram® 10 mg/5 mg, comprimidos compostos por perindopril a 10 mg e amlodipina a 5mg, afirmando que tinha seguido a recomendação e se tinha dirigido ao centro de saúde.

## **Caso II**

Utente do sexo feminino com cerca de 40 aos dirigiu-se à FF e solicitou Imodium Rapid®, comprimidos orodispersíveis contendo 2mg de loperamida, queixando-se que o seu filho apresentava sintomatologia de diarreia e ansiedade elevada, uma vez que iria repetir o exame de condução naquela tarde. Perguntei há quanto tempo apresentava estes sintomas e se o filho tinha febre, ao que me respondeu que a sintomatologia tinha começado naquela manhã, sem febre. Expliquei que os episódios de diarreia poderiam derivar do estado de ansiedade elevado que o filho sentia, sugerindo, para além da ingestão de líquidos, a toma de um medicamento homeopático, Sedativ PC® para o alívio da ansiedade, podendo tomar dois comprimidos para chupar três vezes ao dia. Para finalizar, adverti que, caso os sintomas de diarreia prevalecessem por mais 2 dias e/ou surgissem sinais de febre ou vómitos, o indicado seria dirigir-se ao hospital.

## **5. Conclusão**

A realização do estágio curricular ocorre na reta final do percurso académico do MICF, correspondendo ao momento de consolidação de todo o conhecimento adquirido ao longo de cinco anos na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Considero que a unidade curricular Estágio do plano de estudos do MICF é essencial para a preparação de todos os alunos para a futura prática da profissão farmacêutica.

Como balanço final do meu estágio curricular, considero a minha experiência bastante positiva, extremamente enriquecedora, tanto a nível pessoal como profissional. Foi um processo de aprendizagem gradual, que me permitiu uma evolução constante logo desde o início, tendo-me inculcido valores essenciais como o rigor e brio na realização de todas as tarefas, desde a mais pequena à de maior importância, sempre com foco no utente.

Sem dúvida que a minha passagem pela FF me ajudou a desenvolver novas competências e me tornou mais ciente e preparada o futuro profissional como farmacêutica, tendo sempre em atenção que as ciências farmacêuticas estão em constante evolução, sendo fulcral para o farmacêutico manter-se atualizado, de modo a desempenhar as suas funções o melhor possível em prol da sociedade.

## 6. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** [Consultado a 5 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/documentos/regulamentos/codigo-deontologico-da-ordem-dos-farmaceuticos/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária** [Consultado a 5 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
3. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE ESTUDANTES DE FARMÁCIA - **Farmácia Comunitária**. [Consultado a 5 de outubro de 2020]. Disponível em: <http://apef.pt/posp-farmacia-comunitaria/>
4. INSTITUTO DE DESENVOLVIMENTO EDUCACIONAL. - **A Maneira Mais Simples de Entender Análise SWOT** [Consultado a 6 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://seculoxximas.com.br/fgv/a-maneira-mais-simples-de-entender-analise-swot/>
5. SANTOS, V. - **Os medicamentos homeopáticos em Portugal**. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia (2012). [Consultado em 7 de outubro de 2020] Disponível na internet: <https://recil.grupolusofona.pt/handle/10437/4634?show=full>
6. GUERRA, H.C. - **A Filosofia Kaizen como metodologia de Gestão baseada na Melhoria Contínua - Estudo de caso: Principais impactos nos Recursos Humanos envolvidos em Sessões Kaizen**. Universidade da Beira Interior (2010).
7. SNS - **Programa Troca de Seringas**. [Consultado a 12 de outubro de 2020] Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/>
8. **PORTARIA n.º 301-A/2016**. Diário da República. 1º Suplemento, Série I. 230 (16-11-30) p. 4270.
9. VALORMED - **Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda**. [Consultado a 12 de outubro de 2020] Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
10. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma para a Preparação Individualizada da Medicação**. [Consultado a 12 de outubro de 2020]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)

## 7. Anexos

### Anexo I – Preparação Individualizada de Medicação



## Anexo 2 – Montra alusiva a campanha promocional



## **Parte II**

### **Monografia**

**“Avaliação da exposição aos edulcorantes por  
crianças e jovens”**



## Lista de Abreviaturas

**AAP** – *American Academy of Pediatrics/ Academia Americana de Pediatria*

**ADA** – *American Dietetic Association/ Associação Dietética Americana*

**ANS** - *Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food/ Painei sobre Aditivos Alimentares e Fontes de Nutrientes adicionados aos Alimentos*

**CCHA** - *Comité Científico para a Alimentação Humana*

**CE** - *Comissão Europeia*

**DGS** - *Direção Geral de Saúde*

**DM2** - *Diabetes Mellitus tipo 2*

**EFSA** - *European Food Safety Authority/ Autoridade Europeia de Segurança Alimentar*

**EUA** - *Estados Unidos da América*

**FAO** - *Food and Agriculture Organization of the United Nations/ Organização das nações unidas para a alimentação e agricultura*

**FDA** - *Food and Drug Administration/ Autoridade do Alimento e Medicamento*

**GI** - *Gastrointestinal*

**IDA** - *Ingestão Diária Admissível*

**IMC** - *Índice de Massa Corporal*

**JEFCA** - *Joint Expert Scientific Committee FAO/WHO on Food Additives and Contaminants/ Comité científico FAO/OMS especializado em aditivos alimentares e contaminantes*

**NNS** - *Non Nutritive Sweeteners/ Edulcorantes Não Nutritivos*

**NOAEL** - *No Observable Adverse Effect Level/ Nível sem Efeitos Adversos Observáveis*

**NTP** - *US National Toxicological Program/ Programa de Toxicologia Nacional dos EUA*

**NUGAG** - *Nutrition Guidance Expert Advisory Group/ Grupo Consultivo de Orientação Nutricional*

**SCF** - *Scientific Committee Food/ Comité Científico de Alimentação*

**UE** - *União Europeia*

## **Resumo**

O consumo de edulcorantes tem-se difundido em todo o mundo ao longo das últimas décadas por todos os grupos etários, incluindo as crianças, jovens e mulheres grávidas.

No entanto, o seu impacto na saúde, a longo prazo, especialmente nestes grupos, é ainda pouco estudado e os resultados dos estudos científicos publicados são, por vezes, controversos.

É de extrema importância a compreensão dos efeitos dos edulcorantes na saúde humana, incluindo estudos de segurança e toxicidade em crianças e recém-nascidos.

É fundamental a implementação de medidas com o objetivo de minimizar a exposição e consumo de edulcorantes, especialmente por parte de crianças e jovens, uma vez que são grupos vulneráveis e influenciáveis, sendo crucial a educação alimentar e introdução de hábitos saudáveis nestas idades.

**Palavras – chave:** edulcorantes; exposição; crianças; jovens; prevenção.

## **Abstract**

The consumption of sweeteners has spread throughout the world over the past decades, across all age groups, including children, young people and pregnant women.

However, their long-term impact on health, especially in these groups, is still poorly studied and the results of published scientific studies are sometimes controversial.

Understanding the effects of sweeteners on human health, including safety and toxicity studies on children and new-borns, is of utmost importance.

It is essential to implement measures to reduce exposure and consumption of sweeteners, especially by children and young people, as they are vulnerable and influential groups, so nutritional education and the introduction of healthy habits at these ages are crucial in these population groups.

**Keywords:** sweeteners; exposition; children; young people; prevention.

## I. Introdução

Os edulcorantes são uma classe de aditivos alimentares, que têm como função conferir sabor doce aos géneros alimentícios, ou serem utilizados como edulcorante de mesa.<sup>1</sup>

Utilizam-se para substituir o açúcar no fabrico de géneros alimentícios de valor energético reduzido, de alimentos não cariogénicos, para substituir o açúcar nos casos em que é possível prolongar o prazo de validade, assim como na elaboração de produtos dietéticos.<sup>1</sup>

Salvo disposições em contrário, os edulcorantes não podem ser utilizados em alimentos destinados a lactentes e crianças de tenra idade definidos na Diretiva 89/398/CEE, incluindo nos alimentos para lactentes e crianças de tenra idade doentes.<sup>1</sup>

Na União Europeia (UE), os edulcorantes são regulados por diretivas emitidas pela Comissão Europeia (CE), que regulamentam a sua utilização em géneros alimentícios, assim como a rotulagem, que são, posteriormente, adaptadas para a legislação nacional.

As substâncias que, atualmente, se encontram comercialmente autorizadas na UE com a exceção dos polióis são: acessulfame K (E950), aspártamo (E951), advantame (E969), ciclamato e os seus sais de Na e Ca (E952), sacarina e os seus sais de Na, K e Ca (E954), sucralose (E955), taumatina (E957), neohesperidina DC (E959), glicosídeos de esteviol (E960), neotame (E961) e o sal de aspártamo e acessulfame (E962).<sup>2</sup>

A Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA), é a entidade que avalia a segurança relativa à sua utilização com base em fundamentação científica atual. É este organismo que estabelece, na UE, a Ingestão Diária Admissível (IDA), isto é a quantidade que pode ser ingerida diariamente ao longo da vida sem risco apreciável para a saúde.<sup>3</sup>

Os aditivos alimentares deverão ser mantidos sob observação permanente e devem ser novamente avaliados sempre que necessário, tendo em conta as variações das condições de utilização e quaisquer novos dados científicos.<sup>1</sup>

De entre os grupos populacionais alvo de atenção especial em relação à exposição a edulcorantes encontram-se as crianças, dada a imaturidade dos sistemas biológicos e fisiológico, e por apresentarem um consumo de alimentos e bebidas superior em comparação aos adultos em relação à massa corporal, podendo exceder a IDA.

Uma criança ou bebé apresenta imaturidade nos órgãos que estão envolvidos na absorção de nutrientes, metabolismo e excreção, o que pode fazer com que a distribuição de um aditivo alimentar no organismo seja distinta da de adulto.<sup>4</sup>

O Comité para a Alimentação Humana da União Europeia (CCAH) refere que, uma vez que as fórmulas infantis de leite constituem a principal fonte de alimentação de bebés e crianças de pouca idade, seria importante limitar ao mínimo necessário o número e quantidade de aditivos usados nestes alimentos.<sup>4</sup>

São escassos os estudos publicados na literatura científica relativos à exposição de edulcorantes durante a infância e gravidez.

Ao longo dos últimos anos, várias revisões de estudos científicos mostraram que o impacto do uso regular e prolongado de edulcorantes pela população em geral permanece pouco claro em várias áreas de investigação, incluindo possíveis efeitos genotóxicos, mutagénicos e/ou cancerígenos, obesidade e controlo glicémico.<sup>5,6,7,8</sup>

Com o aumento da prevalência de doenças como obesidade infantil e diabetes, torna-se essencial o estudo e compreensão do papel dos edulcorantes na saúde infantil, incluindo estudos de segurança dos mesmos, para que recomendações por parte dos órgãos de saúde de referência possam ser instituídas e postas em prática.

O Grupo Consultivo de Orientação Nutricional (NUGAG) pertencente à Organização Mundial de Saúde (OMS) tem estado a desenvolver uma diretiva relativa ao uso de edulcorantes em adultos e crianças.<sup>9</sup>

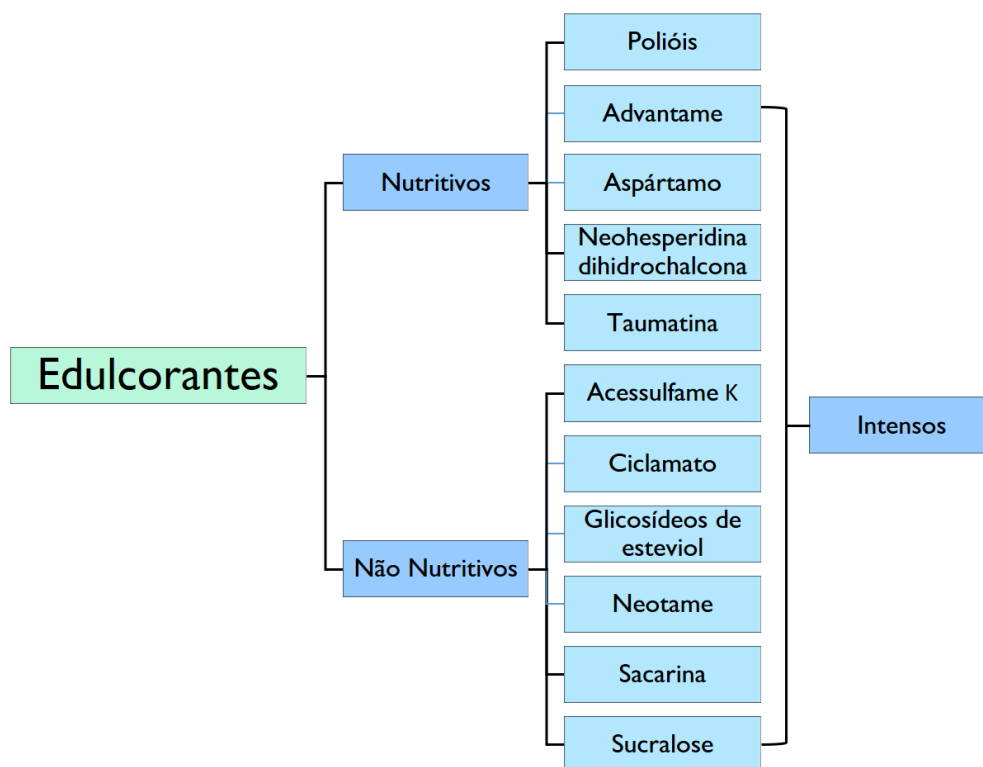
A EFSA encontra-se em processo de elaboração de uma avaliação da segurança dos edulcorantes no âmbito do programa de reavaliação de aditivos alimentares.<sup>10,11</sup>

## 2. Classificação de edulcorantes

Os edulcorantes são classificados com base em diversas características, como o seu poder edulcorante (intenso ou polióis), valor nutritivo (nutritivo e não nutritivo) ou a sua origem (sintética ou natural).<sup>12</sup>

Os edulcorantes nutritivos adicionam valor calórico aos géneros alimentícios que os contêm, enquanto que os edulcorantes não nutritivos (NNS) conferem muito poucas ou nenhuma calorias.

Relativamente ao poder edulcorante, podemos caracterizar os edulcorantes intensos por providenciarem sabor doce intenso sem valor energético, enquanto que os polióis se definem como álcoois contendo mais de dois grupos hidroxilos, sendo substitutos do açúcar com baixo valor energético.<sup>13</sup>



**Figura I.** Representação relativa à classificação dos edulcorantes.

(Adaptado de Carcho *et al.*, 2017; García-Almeida *et al.*, 2013).

### Acessulfame K

O acessulfame K corresponde ao sal de potássio do acessulfame, foi descoberto em 1967, e é um dos edulcorantes sintéticos mais utilizados uma vez que não deixa sabor residual e apresenta um poder edulcorante mais de 200 vezes superior ao da sacarose.<sup>12</sup>

Pode ser utilizado em sinergias com outros edulcorantes, nomeadamente aspártamo, ciclamatos e sucralose, com o objetivo de melhorar, ainda mais, o poder edulcorante e o sabor.<sup>12</sup>

A estabilidade do acessulfame K nos alimentos, em especial, a sua resistência à degradação térmica, torna-o um edulcorante não-nutritivo atrativo para ser utilizado em alimentos e bebidas.<sup>14</sup>

## **Advantame**

O advantame é um derivado do aspártamo, possuindo um poder edulcorante, aproximadamente 37,000 vezes superior ao da sacarose.<sup>15</sup>

Este edulcorante é também uma alternativa adequada para diabéticos, uma vez não interfere com a homeostase da glicose.<sup>15</sup>

## **Aspártamo**

O aspártamo, descoberto em 1965, é um edulcorante de baixo teor calórico utilizado extensivamente em todo o mundo como edulcorante de mesa e em uma grande variedade de alimentos e bebidas.<sup>16</sup>

O seu teor calórico por grama é semelhante ao da sacarose (4 calorias por grama), no entanto, o poder edulcorante do aspártamo é aproximadamente 200 vezes superior à da sacarose.<sup>16</sup>

Este edulcorante sofre hidrólise intestinal, dando origem a produtos de degradação como a fenilalanina, ácido aspártico, e metanol no trato gastrointestinal (GI).<sup>16</sup>

## **Ciclamato**

O ciclamato foi descoberto em 1937, nos Estados Unidos da América (EUA). É um sal de ácido ciclo-hexilsulfâmico e é geralmente utilizado nas formas de sal de sódio e de cálcio.<sup>17</sup>

Nos EUA foi utilizado como edulcorante nos anos 50 e 60, no entanto foi banido pela Food and Drug Administration (FDA) devido a questões de segurança.<sup>17</sup>

O ciclamato apresenta um poder edulcorante 30-50 vezes superior ao da sacarose. Tem um sabor amargo, sendo muitas vezes utilizado em sinergia com a sacarina.<sup>17</sup>

## **Glicosídeos de esteviol**

Os glicosídeos do esteviol têm origem na planta *Stevia rebaudiana* Bertoni, pertencente à família *Asteraceae*.<sup>18</sup>

Como produto de extração das folhas da *Stevia* são obtidos os seguintes glicosídeos do esteviol: esteviol, esteviósido, rabaudiósido A, B, C, D, E e F, esteviolbiósido, rubusósido edulcósido.<sup>18</sup>

Ao contrário dos edulcorantes artificiais, o glicosídeo não se decompõe com a ação do calor, o que torna a *stevia* um excelente edulcorante para fins culinários.<sup>19</sup>

## **Neohesperidina Dihidrochalcona**

A neohesperidina dihidrochalcona (DH), descoberta no início dos anos 1960, é um glicósido de flavonoides preparado a partir de naringina por vários processos químicos.<sup>20</sup>

Este edulcorante pode ser utilizado em combinação com outros pelas suas propriedades edulcorantes e aromatizantes.<sup>21</sup>

## **Neotame**

Neotame é um derivado de um dipeptídeo composto pelos aminoácidos ácido aspártico e fenilalanina.<sup>6</sup> É obtido através da N-alquilação do aspártamo. É 7000 a 13,000 vezes mais doce que a sacarose.<sup>6</sup>

Ao contrário do aspártamo, pode ser aquecido para fins culinários, pois não sofre decomposição pela ação do calor.<sup>8</sup>

## **Sacarina**

A sacarina encontra-se no mercado há mais de 100 anos, sendo o edulcorante intenso mais antigo. Foi descoberta por Remsen e Fahlberg na Universidade John Hopkins em 1879.<sup>6</sup> Este edulcorante não calórico é 200 a 700 vezes mais doce do que a sacarose.<sup>6</sup>

A sacarina não é metabolizada no trato GI e, portanto, não afeta os níveis de insulina no sangue, o que a torna num substituto viável da sacarose em doentes diabéticos.<sup>8</sup>



Uma característica importante da sacarina reside no facto de o seu poder edulcorante não ser reduzido quando esta é aquecida, o que a torna uma excelente candidata como aditivo em produtos alimentares. <sup>6</sup>

## **Sucralose**

A sucralose foi descoberta em 1976. Este edulcorante é obtido a partir de sacarose por um processo que substitui três átomos de cloro por três grupos hidroxilos na molécula de sacarose. <sup>14</sup>

É aproximadamente 600 vezes mais doce que a sacarose e possui um sabor doce agradável. <sup>14</sup>

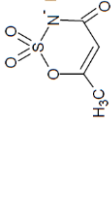
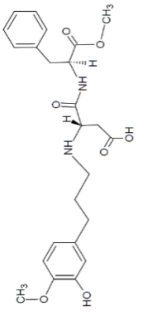
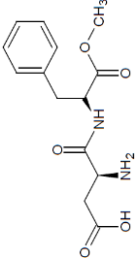
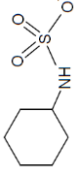
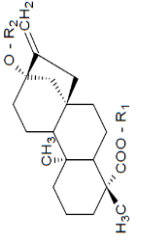
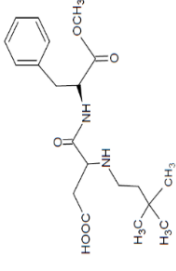
## **Taumatina**

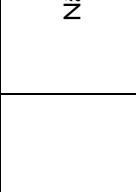
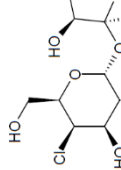
A taumatina é um edulcorante proteico de origem vegetal, constituído, principalmente, por duas proteínas, a taumatina I e II. <sup>21</sup>

É obtida por extração aquosa a partir dos arilos do fruto da planta *Thaumatococcus daniellii* Benth. <sup>21</sup>

**Tabela 1.** Características dos edulcorantes mais frequentemente encontrados em géneros alimentícios.

(Adaptado de Mortensen *et al.*, 2016; Magnuson *et al.*, 2016;

Edulcorante	Origem	Número E	IDA (mg/kg peso corporal/dia)	Poder edulcorante em comparação com a sacarose (quantidade de vezes superior)	Estrutura química	Metabolizado	Excreção
Acessulfame K	Sintética	E 950	9	200		Não	Urina
Advantame	Sintética	E 969	5	20,000		Sim	Fezes; Urina
Aspártamo	Sintética	E 951	40	200		Sim	Ácidos aminados utilizados pelo organismo
Ciclamato	Sintética	E 952	7	30-50		Sim	Urina
Glicosídeo de esteviol	Natural	E 960	4	300		Não	Fezes
Neotame	Sintética	E 961	2	7000-13000		Sim	Ácidos aminados utilizados pelo organismo

Edulcorante	Origem	Número E	IDA (mg/kg peso corporal/dia)	Poder edulcorante em comparação com a sacarose (quantidade de vezes superior)	Estrutura química	Metabolizado	Excreção
Sacarina	Sintética	E 954	5	300		Não	Urina; Fezes
Sucralose	Sintética	E 955	15	600		Não	Fezes

### 3. Toxicidade

O objetivo da realização de testes toxicológicos prende-se com a necessidade de determinar se cada edulcorante, quando utilizado da forma e quantidades propostas, representa qualquer risco apreciável para a saúde do consumidor e para aqueles cujos padrões de consumo alimentar, estado fisiológico ou de saúde os possa tornar vulneráveis.

Todos os edulcorantes autorizados para utilização alimentar na UE foram submetidos a uma avaliação toxicológica rigorosa pelo CCAH e EFSA antes da classificação como seguros para utilização e autorização no mercado.<sup>21</sup> Esta avaliação inclui estudos de toxicidade aguda e crónica sobre o efeito do aditivo alimentar em cenários *in vitro* e *in vivo*. Este último inclui metabolismo/toxicocinética, toxicidade aguda subcrónica e crónica, bem como genotoxicidade, carcinogenicidade, reprodução, absorção, toxicidade de desenvolvimento, imunotoxicidade, e hipersensibilidade/alergia em vários modelos animais.<sup>22</sup>

A partir de exames toxicológicos em animais é estabelecido o nível máximo de consumo para o qual o aditivo não demonstra efeitos tóxicos, *No Observable Adverse Effect Level* (NOAEL). Pela aplicação de um fator de segurança, geralmente de 100 vezes, é estabelecida a IDA, que se baseia numa exposição crónica ao longo da vida.<sup>23</sup>

Como já foi referido, a IDA, expressa em miligramas por quilograma de peso corporal por dia, corresponde à quantidade de um aditivo alimentar que pode ser consumido diariamente, durante toda a vida de um indivíduo, sem causar risco para a sua saúde.

Nos últimos anos, o possível fator de risco de cancro associado ao uso de edulcorantes artificiais tem sido amplamente debatido, embora ainda seja controverso devido aos diferentes resultados obtidos em estudos com animais e humanos.<sup>24</sup>

### Advantame

O metabolismo e a toxicocinética do advantame e do seu principal metabolito, ácido-ANS9801, foram estudados em murganhos, ratos, coelhos, cães e humanos. Segundos estes estudos, não foi demonstrada qualquer toxicidade sistémica.<sup>15</sup>

O Painel sobre Aditivos Alimentares e Fontes de Nutrientes adicionados aos Alimentos (ANS) da EFSA emitiu, em 2013, o seu parecer relativamente a este edulcorante em “*Scientific Opinion on the safety of advantame for the proposed uses as a food additive*”<sup>25</sup>, no qual é apresentada uma revisão científica dos estudos até à data relativamente ao advantame,

concluindo que este não suscita preocupações no que diz respeito à genotoxicidade e carcinogenicidade.

## **Aspártamo**

O aspártamo é um edulcorante bem estudado, cuja segurança está claramente documentada e bem estabelecida através de vários testes laboratoriais extensivos, estudos em animais, estudos epidemiológicos, e ensaios clínicos em humanos.

Os estudos realizados pelo Instituto Ramazzini relativamente à carcinogenicidade do aspártamo (Tabela 2)<sup>26</sup> foram analisados e criticados pela EFSA.

*In vivo*, a maioria das investigações sobre genotoxicidade relataram resultados negativos.

Num estudo do Programa de Toxicologia Nacional dos EUA (NTP)<sup>27</sup>, foram reportados resultados positivos em ratinhos fêmeas, mas negativos em machos, p53 haploinsuficiente. Em duas outras estirpes de ratinhos transgénicos, os resultados de genotoxicidade foram negativos.<sup>28</sup> O Painel concluiu que os dados disponíveis não indicam uma preocupação genotóxica com o aspártamo.<sup>28</sup>

Relativamente ao metanol, o Comité Científico da Alimentação (SCF) concluiu que não havia motivo de preocupação relativamente à toxicidade crónica e carcinogenicidade no que diz respeito às quantidades de metanol suscetíveis de serem produzidas pela hidrólise intestinal do aspártamo, quando comparadas com as que se encontram naturalmente presentes em diversos géneros alimentos.<sup>29</sup>

A ANS da EFSA emitiu o seu parecer, em 2013, relativamente à segurança do aspártamo, em “*Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food Additive*”.<sup>28</sup> O Painel, após uma análise rigorosa, concluiu que este edulcorante não constituía uma preocupação de segurança nas atuais estimativas de exposição ao aspártamo ou na IDA de 40 mg/kg de massa corporal/dia.<sup>28</sup>

**Tabela 2.** Exemplos de estudos de carcinogenicidade que apresentaram resultados positivos para o consumo de aspártamo. (Adaptado de Haighton et al., 2019)

<b>Estudo</b>	<b>Estirpe e espécie (número por grupo)</b>	<b>Via/dose/duração</b>	<b>Parâmetros avaliados</b>	<b>Resultados</b>	<b>Referência</b>
<b>Instituto Ramazzini</b>					
<b>Alimentação por via oral</b>					
<b>Estudo de carcinogenicidade em ratos</b>	Ratos Sprague-Dawley (100-150/sexo/grupo). 8 semanas a quando do início do estudo.	Dieta - ad libitum/0, 80, 400, 2000, 10000, 50000, 100000 ppm (~0, 4, 20, 100, 500, 2500, 5000 mg/kg pc/dia). Tempo de vida (até à morte espontânea; o último animal morreu às 159 semanas).	Observação clínica, peso corporal, consumo de água potável e alimentos, necropsia completa, histopatologia, sobrevivência.	Carcinomas da pélvis renal e do ureter (tendência positiva em F); Schwannomas malignos de nervos periféricos (tendência positiva em M - observada em 9 F tratadas vs. 0 F de controlo); linfomas-leucemias (tendência positiva em M; aumento significativo em dose elevada em F).	Dooley et al., 2017 Soffritti et al., 2005, 2006, 2008 Belpoggi et al., 2006
<b>Alimentação por via oral</b>					
<b>Estudo da carcinogenicidade de ratos desde a vida fetal até à morte natural</b>	Ratos Sprague-Dawley (70-95/sexo/grupo).	Dieta/0, 400, 2000 ppm (0, 20, 100 mg/kg pc/dia)/ Pré-natal (de DG 12) até à morte espontânea (último animal morreu às 144 semanas).	Observação clínica, peso corporal, consumo de água potável e alimentos, necropsia completa, histopatologia, sobrevivência.	Linfomas/leucemia (aumento significativo em dose elevada em M; tendência significativa em F; aumento significativo em dose elevada em F); Cancro mamário (tendência significativa; aumento significativo de dose elevada em F).	Soffritti et al., 2007, 2008 Chiozotto et al., 2011
<b>Alimentação por via oral</b>					
<b>Estudo da carcinogenicidade de murganhos desde a vida fetal até à morte natural</b>	Ratinhos Swiss (62-122/sexo/grupo).	Dieta/0, 2000, 8000, 16000, 32000 ppm (0, 242, 987, 1919, 3909 mg/kg pc/dia)/ Pré-natal (de DG 12) a 139 semanas.	Observação clínica, peso corporal, consumo de água potável e alimentos, necropsia completa, histopatologia, sobrevivência.	Carcinomas hepatocelulares (tendência significativa em M; aumento significativo em duas doses mais elevadas em M) Carcinomas bronquiolo-alveolar (tendência significativa em M; aumento significativo em doses elevadas em M); nenhum resultado significativo em F.	Soffritti et al., 2010

Os trabalhos de investigação do Instituto Ramazzini também mencionaram o número total de tumores benignos e malignos, independentemente da origem ou local, para relatar o total de animais portadores de tumores. Legenda: pc – peso corporal; F – fêmea; M – macho; DG – dia de gestação

## **Ciclamato**

Devido a um estudo realizado por Wagner<sup>30</sup>, em 1970 que revelou um aumento da incidência de carcinomas vesicais em ratos, a utilização do ciclamato foi proibida em vários países, incluindo os EUA.<sup>31</sup>

Uma percentagem do ciclamato não absorvido na microflora bacteriana sofre degradação por bactérias intestinais e é convertido em ciclohexilamina, que foi descrita como sendo bastante tóxica em vários estudos, por provocar atrofia testicular em ratos até 90 dias após a exposição dos mesmos ao ciclamato.<sup>32</sup>

## **Glicosídeos de esteviol**

A grande maioria dos ensaios realizados sobre este edulcorante tiveram foco no rebaudiósido A e no esteviósido.<sup>33</sup>

Foram realizados ensaios *in vitro* e *in vivo*, sendo que todos apresentaram resultados negativos no que concerne à genotoxicidade e mutagenicidade e, uma vez que estes são os glicosídeos do esteviol que se encontram em maior quantidade no extrato altamente purificado das folhas de *Stevia rebaudiana*, estes resultados são de grande relevância para assegurar que a utilização deste produto enquanto edulcorante é considerada segura.<sup>33</sup>

## **Sacarina**

Desde a sua introdução no mercado, a sacarina tem sido amplamente investigada com o intuito de determinar o seu potencial carcinogénico. Estudos realizados nas décadas de 1970 e 1980 relataram o aparecimento de cancro da bexiga em ratos que receberam altas doses de sacarina, o que levou a FDA, em 1981, a aprovar a obrigatoriedade de rotulagem dos produtos que continham sacarina com um alerta sobre seu potencial como carcinogénico humano.<sup>34</sup>

Descobriu-se mais tarde que os mecanismos causadores de cancro em animais roedores não são aplicáveis a humanos. Além disso, estudos clínicos realizados desde então não mostraram associação entre o consumo de sacarina e o aparecimento de cancro em humanos.<sup>5</sup>

A SCF, em 1995 com base nos estudos de genotoxicidade até então publicados, considerou que a sacarina não é uma genotoxina de ação direta.<sup>35</sup> No entanto, alguns estudos posteriores a esta data, apresentam resultados positivos relativamente à genotoxicidade da

sacarina, como é o caso do estudo publicado por Sasiki *et al.*, em que foi utilizada a técnica *comet assay*, método baseado na electroforese de gel, com 8 órgãos de ratinhos macho ddY, tendo-se obtido resultados positivos para alterações de DNA em glândulas gástricas e do cólon, após a exposição à sacarina.<sup>36</sup>

## Sucralose

Alguns estudos demonstraram que a sucralose não é mutagénica nem carcinogénica tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>37,38</sup>

Foi mostrado que cozinhar com a sucralose a altas temperaturas gera cloropropanóis, uma classe de compostos potencialmente tóxicos. Estas descobertas indicam que a sucralose não é um composto biologicamente inerte.<sup>39,40</sup>

Um estudo publicado em 2016 pelo Instituto Ramazzini<sup>41</sup> descreve um potencial efeito carcinogénico após exposição oral de sucralose em ratinhos. Os animais foram expostos à sucralose desde o 12º dia de gravidez (*in utero*) até à morte espontânea ou 130 semanas de idade, tendo sido concluído pelos autores que a exposição à sucralose induziu neoplasias hematopoiéticas em ratinhos *Swiss machos*.

A CE solicitou que a EFSA emitisse uma opinião relativamente a este estudo. O Painel<sup>42</sup> concluiu, então, que os dados disponíveis não apoiavam as conclusões dos autores Soffritti *et al.*, de que as neoplasias hematopoiéticas induzidas por sucralose em ratinhos *Swiss* do sexo masculino.

Uma reavaliação, por parte da EFSA, relativamente à sucralose está prevista para o final do ano de 2020.<sup>42</sup>



## 4. Aspectos Regulamentares

O anexo II do Regulamento (UE) N.º 1129/2011 da Comissão de 11 de novembro de 2011, relativo a aditivos alimentares, inclui listas de todos os aditivos autorizados para utilização na UE.

Na UE, a análise científica da segurança dos aditivos alimentares estava a cargo do Comité Científico da Alimentação (SCF) de 1974 até março de 2003. A partir de abril de 2003 esta responsabilidade passou a estar a cargo da EFSA.<sup>21</sup>

O painel independente de Aditivos Alimentares e Fontes de Nutrientes adicionados aos Alimentos (ANS), constituído por membros designados com suporte na sua excelência científica, lida com questões relacionadas com a segurança dos edulcorantes. Com base no parecer científico da EFSA, a Comissão Europeia é responsável pela aprovação da regulamentação a aplicar aos edulcorantes na UE.

A avaliação científica dos Aditivos Alimentares, a nível mundial, é realizada pelo Comité Científico FAO/OMS especializado em Aditivos Alimentares e Contaminantes (JEFCA), composto pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e pela OMS.

### Rotulagem

A rotulagem nutricional constitui um método fundamental de informação aos consumidores relativamente à composição de produtos alimentar, ajudando a praticar escolhas informadas.

A UE desenvolveu um sistema de próprio de nomenclatura e identificação de aditivos alimentares, em que estes são rotulados com a letra “E”, seguidos de três ou quatro algarismos, sendo que cada aditivo alimentar tem o seu próprio código. Podem ser mencionados no rótulo através da categoria a que pertencem (exemplo: edulcorante) e pelo seu nome (exemplo: aspártamo) ou através do código (E951). No caso de um ingrediente pertencer a várias categorias, é indicada no rótulo a que corresponde à sua função principal no caso do género alimentício em questão.<sup>43</sup>

Atualmente, encontra-se em vigor o Regulamento (UE) N.º 1169/2011, que harmoniza as regras de rotulagem e de informação ao consumidor na UE. Estabelece, portanto, os princípios, responsabilidades e requisitos que regem a informação relativa a géneros

alimentícios e à sua rotulagem, assim como visa garantir um nível elevado de defesa do consumidor no que toca à informação sobre os géneros alimentícios.

O anexo III deste Regulamento<sup>43</sup> apresenta menções específicas que acompanham a denominação de certos géneros alimentícios:

- Géneros alimentícios que contêm um ou mais edulcorantes autorizados segundo o Regulamento (CE) N.º. 1333/2008: «Contém edulcorante(s)»;
- Géneros alimentícios que contêm um ou mais açúcares e um ou mais edulcorantes adicionados autorizados no Regulamento (CE) N.º. 1333/2008: «Contém açúcar(es) e edulcorante(s)»;
- Géneros alimentícios que contêm mais de 10% de polióis adicionados autorizado segundo o Regulamento (CE) N.º. 1333/2008: «o seu consumo excessivo pode ter efeitos laxativos».
- Géneros alimentícios que contêm aspártamo/sal de aspártamo e acessulfame autorizado nos termos do Regulamento (CE) N.º. 1333/2008:  
«Contém aspártamo (uma fonte de fenilalanina)», esta advertência deve estar incluída no rótulo, nos casos em que o aspártamo/sal de aspártamo e acessulfame seja mencionado por referência apenas ao seu número E na lista de ingredientes;  
«Contém uma fonte de fenilalanina», esta menção deve estar presente no rótulo, nos casos em que o aspártamo/sal de aspártamo e acessulfame apareça designado pela sua denominação específica na lista de ingredientes.

Esta menção é relevante essencialmente para indivíduos que sofram da doença genética fenilcetonúria, uma vez que devem ter bastante cuidado devido à incapacidade que têm em metabolizar o ácido aminado L-fenilalanina, e como tal, devem evitar o aspártamo nas suas dietas.

## 5. Exposição aos edulcorantes

### 5.1. Alterações metabólicas

Os NNS têm sido estudados relativamente ao seu potencial papel em doenças como a diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade, e doenças metabólicas relacionadas.

A literatura científica que aborda esta temática revela-se contraditória, ou seja, enquanto vários estudos têm sugerido que os edulcorantes apresentam vários efeitos benéficos, tais como a redução de excesso de peso e obesidade, assim como diminuição do risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), outros referem o contrário, ou seja, que a utilização de NNS pode aumentar o risco de excesso de peso e diabetes.<sup>9</sup>

Vários estudos publicados abordam as consequências do consumo de edulcorantes na saúde humana, tanto em adultos como em crianças. De salientar, dois ensaios controlo aleatórios<sup>44,45</sup> que avaliaram as oscilações do peso corporal em crianças, tendo-se verificado um aumento de peso idêntico em crianças expostas à sucralose e aspártamo-acessulfame quando comparadas com crianças que foram expostas à sacarose. Outros dois ensaios controlo aleatórios<sup>46,47</sup> reportaram um aumento significativamente menor de z-IMC em crianças que foram expostas à sucralose e acessulfame K ou somente sucralose, em comparação com as crianças que recebem sacarose.<sup>9</sup>

Não está completamente elucidado se o consumo de edulcorantes está diretamente associado à DM2. Enquanto alguns estudos destacaram o efeito neutro dos NNS na DM2 ou relataram provas inconclusivas para chegar a tal conclusão, outros consideram o uso de NNS responsável pelo aumento do risco para a DM2.<sup>48</sup>

Num estudo transversal de Kuk e Brown realizado nos EUA em indivíduos adultos, foi estudada a relação entre a obesidade e a diminuição dos níveis de glucose plasmática, e, se o consumo de aspártamo pode estar associado ao aumento do risco de DM2, independentemente da obesidade. Concluiu-se, então, que a exposição ao aspártamo levava ao aumento do risco para a DM2.<sup>49</sup>

## 5.2. Alterações na microbiota intestinal

A maioria dos edulcorantes artificiais não - calóricos atravessa o trato GI humano sem serem digeridos pelo hospedeiro, indo diretamente ao encontro da microbiota intestinal.<sup>7</sup> Esta, desempenha um papel importante e vital para a saúde, cujas função e composição são moduladas pela dieta.<sup>7</sup> O consumo de edulcorantes altera a composição da mesma, podendo ter consequências prejudiciais na saúde, como por exemplo a propensão para a síndrome metabólica.<sup>7,50</sup>

Existem poucos estudos realizados tanto em humanos como em animais que tenham avaliado a relação entre a microbiota intestinal e o consumo de edulcorantes intensos.<sup>51</sup>

Suez *et al*, sugere que o consumo de edulcorante artificiais provoca intolerância à glucose por alteração da microbiota intestinal. Através de estudos observacionais e de intervenção em adultos saudáveis demonstrou, através da utilização de ratinhos e culturas *in vitro* de microbiota de fezes, que a sacarina medeia a intolerância à glicose através de alterações na microbiota intestinal.<sup>7</sup>

Um outro estudo<sup>52</sup> mostrou que 8 semanas de exposição ao aspártamo provocaram alterações na microbiota intestinal, resultando em níveis elevados de glicose em jejum, prejudicando a tolerância à insulina em ratos. No entanto, o mecanismo que induz a alterações pelo aspártamo na microbiota intestinal não é claro, uma vez que este edulcorante é metabolizado, antes de atingir o colon, por esterases intestinais e peptidases em aminoácidos e metanol.<sup>53</sup>

## 5.3. Desregulação do apetite

Vários autores descreveram que o sabor doce, seja ele fornecido por açúcar ou por edulcorantes artificiais, faz aumentar o apetite humano.<sup>54</sup>

Cada vez mais evidências sugerem que os edulcorantes artificiais não activam as vias de recompensa alimentar da mesma maneira que os edulcorantes naturais.<sup>54</sup>

Os edulcorantes artificiais, precisamente por serem doces, encorajam o desejo pelo açúcar e, conseqüentemente dependência do mesmo. A exposição repetida dá preferência ao sabor doce.<sup>55</sup>

## 6. IDA em crianças e jovens

Vários estudos reportam que os valores de IDA de vários edulcorantes não são excedidos pelas crianças e jovens.

Na Irlanda, foi publicado um estudo efetuado em crianças pequenas, em que foi analisado o consumo de 4 edulcorantes não nutritivos. Os resultados demonstraram que a ingestão diária para os 4 edulcorantes em causa (acesulfame K, aspártamo, sacarina e sucralose) estavam de acordo com o IDA dos mesmos.<sup>56</sup>

Num estudo realizado em adolescentes portugueses entre os 12 e os 15 anos, verificou-se que era nos refrigerantes que se verificava a maior ingestão diária admissível de acesulfame-K e aspártamo. No entanto, a quantidade consumida foi muito inferior à IDA, concluindo que este grupo populacional se encontra em baixo risco de quaisquer efeitos adversos decorrentes da utilização destes edulcorantes artificiais.<sup>57</sup>

## 7. Exposição materna a edulcorantes durante a gravidez e lactação

Existe pouco conhecimento científico relativamente às consequências do consumo de edulcorantes durante a gravidez e a lactação.<sup>58,59</sup>

Pouco se sabe sobre a exposição humana *in utero*, no entanto, a transmissão via leite materno já foi confirmada.<sup>58,60</sup> A absorção de edulcorantes na corrente sanguínea ocorre no intestino delgado e pode ser transferida para um feto através da placenta e para um bebé através do leite materno. Enquanto alguns NNS são totalmente degradados (aspártamo), a maioria deles (sucralose, acesulfame-K, sacarina) circulam no corpo não metabolizados, sendo encontrados no sangue, urina e fezes.<sup>61</sup>

A exposição humana aos edulcorantes começa muito cedo, essencialmente através do leite materno.<sup>60</sup> Num estudo epidemiológico recente, o IMC infantil elevado no primeiro ano de vida foi associado ao consumo materno de edulcorantes durante a gravidez.<sup>59</sup>

Estudos de experimentação animal, sugerem que a passagem de acesulfame-K para a placenta e a exposição *in utero* resultam num aumento da preferência pelo sabor doce na vida adulta.<sup>58,62</sup>

Num estudo realizado em 2019, verificou-se que a exposição pré e pós-natal à sucralose e acesulfame-K através da ingestão materna causa alterações metabólicas e microbiológicas nas crias de ratinhos, que podem dar origem a futuras doenças metabólicas.<sup>58</sup>

Al-Qudsi *et al.*, avaliou a exposição *in útero* de uma mistura comercial de aspártamo com sorbitol em ratinhos. Observou-se uma redução do peso da placenta e do feto, assim como um encurtamento do cordão umbilical e o metanol resultante da hidrólise do aspártamo acumulou-se na placenta causando mau funcionamento na passagem de nutrientes entre mãe e feto. A acumulação de álcool é convertida em formaldeído e, posteriormente, em ácido fórmico na placenta, o que leva a um defeito no diâmetro da mesma. O estudo concluiu que este defeito provoca uma diminuição da área total disponível para troca de nutrientes entre o embrião e a mãe, que explica a redução do peso e do comprimento do feto.<sup>63</sup>

## **8. Recomendações relativas ao consumo de edulcorantes artificiais**

Existem poucas recomendações no que concerne ao consumo de edulcorantes artificiais por crianças e jovens.

A Associação Dietética Americana (ADA) considera que a inclusão de edulcorantes artificiais nas dietas das crianças pode ser considerada segura. Devido à variedade de edulcorantes artificiais disponíveis no mercado, é pouco provável que seja ultrapassada a IDA.<sup>64</sup>

A Academia Americana de Pediatria (AAP) considera que os edulcorantes não devem ser incluídos de forma significativa na dieta das crianças, pois crê que a exposição das mesmas aos edulcorantes tem sido estudada de forma inadequada.<sup>65</sup>

Em Portugal, a DGS recomenda evitar a ingestão de xenobióticos (conjunto de substâncias estranhas à composição original de um alimento) que contenham aditivos alimentares (especialmente corantes, conservantes e edulcorantes artificiais), em crianças dos 0 aos 6 anos de idade.<sup>66</sup>

## **9. Medidas implementadas para reduzir o consumo de edulcorantes**

### **O papel das escolas**

As escolas têm um papel muito importante, nomeadamente através do ensino e educação alimentar e para a saúde, no qual se inclui a promoção da atividade física, podendo auxiliar na melhoria dos hábitos alimentares de crianças e adolescentes através do fornecimento de alimentos e bebidas mais saudáveis. Os governos podem introduzir várias medidas com vista a criar um ambiente escolar saudável: estabelecer padrões nutricionais para as refeições escolares, proibir certos produtos ou formas de retalho (por exemplo, uma

proibição de máquinas de venda automática ou reformulação dos géneros alimentares que são vendidos nas mesmas para opções mais saudáveis).

Vários países da UE, como Grécia, Hungria, Espanha, Letónia, Malta, Irlanda do Norte implementaram medidas nas escolas com vista a reduzir o consumo de edulcorantes por parte das crianças e jovens, como por exemplo: proibição da ingestão de bebidas adoçadas com edulcorantes em crianças, proibição do consumo de géneros alimentares que contém na sua composição edulcorantes artificiais.<sup>67</sup>

Fora da UE, países como o Brasil e a Austrália retiraram das escolas bebidas que continham edulcorantes.<sup>67</sup>

## **Tributação alimentar**

Medidas de tributação alimentar relativa a edulcorantes foram já implementadas em países europeus como a Estónia, França, Hungria e Finlândia. Este imposto aplica-se, essencialmente a bebidas adoçadas com edulcorantes.<sup>67</sup>

Estas medidas têm como principal objetivo induzir alterações a nível dos comportamentos dos consumidores, especialmente crianças e jovens. A aplicação deste tipo de taxas foi já largamente aplicada em relação a géneros alimentícios que contêm açúcar.

É importante avaliar o impacto destas medidas fiscais implementadas nestes países, de modo a perceber se, de facto, estão a revelar-se eficazes.

## 10. Conclusões

O uso de edulcorantes tem aumentado muito em termos mundiais nas últimas décadas. Embora a consciência dos resultados negativos de saúde relacionados aos edulcorantes esteja a crescer, existem lacunas críticas de conhecimento sobre os mecanismos e a extensão dos efeitos induzidos pelos edulcorantes.<sup>58</sup>

Relativamente à toxicidade, são necessários mais estudos com vista a analisar a existência de risco para a saúde devido à exposição regular face aos edulcorantes em géneros alimentícios, de modo a poder garantir a segurança para todos os grupos populacionais.

São também necessários mais estudos em crianças para se poderem elaborar recomendações conclusivas sobre o papel benéfico ou prejudicial de edulcorantes. Estudos prospetivos com um período de acompanhamento mais longo permitirão também a identificação das potenciais consequências a longo prazo do consumo de edulcorantes ao longo da adolescência e da idade adulta.

No que concerne a recomendações relativas à exposição de edulcorantes em crianças e jovens ainda há muito a fazer, dado que existem muito poucas recomendações emitidas por entidades de saúde, sendo de extrema importância que organismos de referência como a OMS emitam as suas diretrizes relativas a este tema.

No que diz respeito a sistemas de controlo relativos à ingestão de edulcorantes, já várias medidas foram implementadas por diversos países, com o objetivo de reduzir a ingestão de edulcorantes, especialmente em crianças e jovens, consideradas mais vulneráveis, pelo que beneficiariam de medidas escolares e familiares de reeducação alimentar, assim como tributação alimentar. Restrições de marketing e publicidade alimentar, já postas em prática, essencialmente para limitar o consumo açúcar deveriam ser consideradas relativamente a edulcorantes com o objetivo principal de reduzir o consumo destes pelas crianças e jovens.

É importante salientar que a implementação destas e de outras medidas deve ser acompanhada de estudos robustos de monitorização e de avaliação do seu impacto a curto e a longo prazo.

Os profissionais de saúde desempenham um papel crucial nesta matéria, assim como os governos nacionais, tendo a responsabilidade de fornecer informação e aconselhamento de saúde e nutricional adequado, essencial para o combate e prevenção de diversas patologias que surgem cada vez mais precocemente, como a obesidade e diabetes.



O farmacêutico tem aqui um cargo importante a desempenhar, que se prende com o aconselhamento farmacêutico ao utente na farmácia comunitária, assim como colaboração com profissionais de saúde, nomeadamente pediatras, em hospitais e centros de saúde, ou em investigação nas áreas da nutrição e bromatologia.

## 11. Bibliografia

1. PARLAMENTO EUROPEU - Regulamento (CE) N.º 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos aditivos alimentares. **Jornal Oficial da União Europeia**. (2008) 16–33.
2. JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA - Regulamento (UE) N.º 1129/2011. **Jornal Oficial da União Europeia**. 6 (2011) 25.
3. PROGRAMME, Nations Environment - Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food. (1987).
4. COMMITTEE, Scientific - Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. April 2003 (2007).
5. GALLUS, S. *et al.* - Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. **Annals of Oncology**. ISSN 09237534. 18:1 (2007) 40–44.
6. SHANKAR, Padmini; AHUJA, Suman; SRIRAM, Krishnan - Non-nutritive sweeteners: Review and update. **Nutrition**. ISSN 08999007. 29:11–12 (2013) 1293–1299.
7. SUEZ, Jotham *et al.* - Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. **Nature**. ISSN 14764687. 514:7521 (2014) 181–186.
8. GRACIA, M.; FDEZ, Casado; ALEMÁN, J. García - A current and global review of sweeteners; regulatory aspects. (2013) 17–31.
9. TOEWS, Ingrid *et al.* - Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: Systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. **BMJ**. ISSN 17561833. 364 (2019).
10. JOURNAL, Efsa - Draft protocol for the assessment of hazard identification and characterisation of sweeteners EFSA Panel on Food Additives and Flavourings ( FAF ). (2019) 1–29.
11. Outcome of the public consultation on a draft protocol for assessing exposure to sweeteners as part of their safety assessment under the food additives re-evaluation programme - **EFSA Supporting Publications**. ISSN 23978325. 17:8 (2020).
12. CAROCHO, Márcio; MORALES, Patricia; FERREIRA, Isabel C. F. R. - Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. **Food and Chemical Toxicology**. ISSN 18736351. (2017) 302–317.

13. PANEL, Efsa; NDA, Allergies - Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to the sugar replacers xylitol , sorbitol , mannitol , maltitol , lactitol , isomalt , erythritol , D-tagatose , isomaltulose , sucralose and polydextrose and maintenance of tooth mineralis. 9:1924 (2011).
14. CHATTOPADHYAY, Sanchari; RAYCHAUDHURI, Utpal; CHAKRABORTY, Runu - Artificial sweeteners - A review. **Journal of Food Science and Technology**. ISSN 09758402. 51:4 (2014) 611–621.
15. OTABE, A. *et al.* - Advantame – An overview of the toxicity data. **Food and Chemical Toxicology**. ISSN 0278-6915. 49:2011) S2–S7.
16. MAGNUSON, Bernadene A. *et al.* - Biological fate of low-calorie sweeteners. 74:11 (2016) 670–689.
17. BOPP, Barbara A.; SONNERS, Robert C.; KESTERSON, James W. - Toxicological aspects of cyclamate and cyclohexylamine. 16:3 (1982).
18. YOUNES, Maged *et al.* - Safety of a proposed amendment of the specifications for steviol glycosides ( E 960 ) as a food additive : to expand the list of steviol glycosides to all those identified in the leaves of *Stevia Rebaudiana* Bertoni. March (2020).
19. DAS, A.; CHAKRABORTY, R. - **Sweeteners: Classification, Sensory and Health Effects**. 1. ed. [S.l.]. Elsevier Ltd., (2015). ISBN 9780123849533.
20. COMMITTEE, Scientific - **Food - Science and Techniques**. ISBN 9282557707. (1985)
21. MORTENSEN, Alicja - Sweeteners permitted in the European Union: safety aspects. 2976. (2016).
22. OPINION, Scientific - Guidance for submission for food additive evaluations I. 10:7 (2012).
23. LYN O'BRIEN NABORS - Alternative Sweeteners. 3<sup>a</sup> ed. Em **Alternative Sweeteners**. 3<sup>a</sup> ed. (2001) 3rd. ed. p. 11.
24. SCHIANO, Concetta *et al.* - Non-nutritional sweeteners effects on endothelial vascular function. **Toxicology in Vitro**. ISSN 18793177. (2020).
25. OPINION, Scientific - Scientific Opinion on the safety of advantame for the proposed uses as a. 11:7 (2013) 1–68.

26. HAIGHTON, Lois *et al.* - Systematic review and evaluation of aspartame carcinogenicity bioassays using quality criteria. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. ISSN 0273-2300. (2019) 332–344.
27. NTP (NATIONAL TOXICOLOGICAL PROGRAM). NTP report on the toxicology studies of aspartame (CAS No. 22839-47-0) in genetically modified (FVB Tg.AC hemizygous) and B6.129- Cdkn2a<sup>tm1Rdp</sup> (N2) deficient mice and carcinogenicity studies of aspartame in genetically modified [B6.129-Trp53<sup>tm1Brd</sup> (N5) haploinsufficient] mice (feed studies). (2005)
28. OPINION, Scientific - Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame ( E 951 ) as a food. 11:12 (2013) 1–263.
29. COMMISSION, European - Opinion of the Scientific Committee on Food : Update on the Safety of Aspartame. December (2002).
30. WAGNER, Mahlon W. - Cyclamate acceptance. **Science**. ISSN 00368075. (1970) 1605.
31. WEIHRAUCH, M. R.; DIEHL, V. - Artificial sweeteners — do they bear a carcinogenic risk ? **Annals of Oncology**. ISSN 0923-7534. 15:10 (2004) 1460–1465.
32. RENWICK, Andrew G. - The intake of intense sweeteners – an update review. (2007).
33. URBAN, J. D.; CARAKOSTAS, M. C.; BRUSICK, D. J. - Steviol glycoside safety : Is the genotoxicity database sufficient ? **Food and Chemical Toxicology**. ISSN 0278-6915. (2013) 386–390.
34. NATIONAL CANCER INSTITUTE - **Artificial Sweeteners and Cance** [Consultado a 11 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/artificial-sweeteners-fact-sheet#is-there-an-association-between-artificial-sweeteners-and-cancer>>.
35. COMMISSION, European - OPINION ON SACCHARIN AND ITS SODIUM , POTASSIUM. June 1995 (1997).
36. SASAKI, Yu F. *et al.* - The comet assay with 8 mouse organs : results with 39 currently used food additives. (2002) 103–119.
37. JEFFREY, A. M.; WILLIAMS, G. M. - Lack of DNA-damaging Activity of Five Non-nutritive Sweeteners in the Rat Hepatocyte / DNA Repair Assay. (2000) 335–338.
38. BRUSICK, D. *et al.* - The absence of genotoxicity of sucralose. **Food and Chemical Toxicology**. ISSN 0278-6915. 48:11 (2010) 3067–3072.

39. SCHIFFMAN, Susan S.; ROTHER, Kristina I. - Sucralose , A Synthetic Organochlorine Sweetener : Overview Of Biological Issues. (2013).
40. VASCONCELOS, Mirley Alves *et al.* - Assessment of the carcinogenic potential of high intense-sweeteners through the test for detection of epithelial tumor clones (warts) in *Drosophila melanogaster*. **Food and Chemical Toxicology**. ISSN 18736351. (2017) 1–7.
41. SOFFRITTI, M. *et al.* - Prenatally through lifespan induces Sucralose administered in feed , beginning prenatally through lifespan , induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice. February (2016).
42. AGUILAR, Fernando *et al.* - Statement on the validity of the conclusions of a mouse carcinogenicity study on sucralose ( E 955 ) performed by the Ramazzini Institute. April (2017).
43. PARLAMENTO EUROPEU. Regulamento (UE) N.º 1169/2011 e do Conselho de 25 de outubro de 2011. **Jornal Oficial da União Europeia**. (2011).
44. FREY, Gunther H.; FREY, Gunther H. - Use of aspartame by apparently healthy children and adolescents. September (2015).
45. RUYTER, Janne Catharine De *et al.* - Effect of sugar-sweetened beverages on body weight in children : design and baseline characteristics of the Double-blind , Randomized INtervention study in Kids. **Contemporary Clinical Trials**. ISSN 1551-7144. 33:1 (2012) 247–257.
46. TALJAARD, Christine *et al.* - Effects of a multi-micronutrient-fortified beverage , with and without sugar , on growth and cognition in South African schoolchildren : a randomised , double-blind , controlled intervention. (2013) 2271–2284.
47. RUYTER, Janne C. De *et al.* - A Trial of Sugar-free or Sugar-Sweetened Beverages and Body Weight in Children. (2012) 1397–1406.
48. DAHER, Mira I.; MATTA, Joane M.; ABDEL NOUR, Afif M. - Non-nutritive sweeteners and type 2 diabetes: Should we ring the bell? **Diabetes Research and Clinical Practice**. ISSN 18728227. (2019) 107786.
49. KUK, Jennifer L.; BROWN, Ruth E. - Aspartame intake is associated with greater glucose intolerance in individuals with obesity. (2016) 795–798.
50. NETTLETON, Jodi E. *et al.* - Low-dose stevia (Rebaudioside A) consumption perturbs gut microbiota and the mesolimbic dopamine reward system. **Nutrients**. ISSN 20726643. 11:6 (2019) 1–17.

51. FRANKENFELD, Cara L. *et al.* - High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. **Annals of Epidemiology**. ISSN 18732585. 25:10 (2015)
52. COWAN, Theresa E. *et al.* - Low-Dose Aspartame Consumption Differentially Affects Gut Microbiota-Host Metabolic Interactions in the Diet- Induced Obese Rat. 9:10 (2014).
53. PEPINO, M. Yanina - Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. **Physiology and Behavior**. ISSN 1873507X. 152:2015) 450–455.
54. YANG, Qing - Gain weight by «going diet?» Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: Neuroscience 2010. **Yale Journal of Biology and Medicine**. ISSN 00440086. 83:2 (2010) 101–108.
55. LIEM, Djin Gie; GRAAF, Cees DE - Sweet and sour preferences in young children and adults: Role of repeated exposure. **Physiology and Behavior**. ISSN 00319384. 83:3 (2004) 421–429.
56. MARTYN, Danika M. *et al.* - Dietary intake of four artificial sweeteners by Irish pre-school children. **Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment**. ISSN 19440057. 33:4 (2016) 592–602.
57. LINO, C. M. *et al.* - Estimated intake of the sweeteners, acesulfame-K and aspartame, from soft drinks, soft drinks based on mineral waters and nectars for a group of Portuguese teenage students. **Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment**. ISSN 19440049. 25:11 (2008) 1291–1296.
58. OLIVIER-VAN STICHELEN, Stephanie; ROTHER, Kristina I.; HANOVER, John A. - Maternal exposure to non-nutritive sweeteners impacts Progeny's metabolism and microbiome. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. (2019) 1–13.
59. AZAD, Meghan B. *et al.* - Association Between Artificially Sweetened Beverage Consumption During Pregnancy and Infant Body Mass Index. 170:7 (2020) 662–670.
60. SYLVETSKY, Allison C. *et al.* - Nonnutritive Sweeteners in Breast Milk. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**. ISSN 1528-7394. 78:16 (2015) 1029–1032.
61. PALATNIK, Anna; MOOSREINER, Andrea; OLIVIER-VAN STICHELEN, Stephanie - Consumption of non-nutritive sweeteners during pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. ISSN 10976868. (2020).

62. ZHANG, Gen-Hua *et al.* - Effects of Mother ' s Dietary Exposure to Acesulfame-K in Pregnancy or Lactation on the Adult Offspring ' s Sweet Preference. (2011) 763–770.
63. AL-QUDSI, Fatma M.; AL-HASAN, Manar M. - In utero exposure to commercial artificial sweeteners affects mice development and mammary gland structure. **Environmental Science and Pollution Research**. ISSN 16147499. 26:5 (2019) 5054–5064.
64. Position of the American Dietetic Association: Use of Nutritive and Nonnutritive Sweeteners. **Journal of the American Dietetic Association**. (2004).
65. SYLVETSKY, Allison; ROTHER, Kristina I.; BROWN, Rebecca - Artificial sweetener use among children: Epidemiology, recommendations, metabolic outcomes, and future directions. **Pediatric Clinics of North America**. ISSN 00313955. 58:6 (2011) 1467–1480.
66. RÊGO, Carla *et al.* - **Alimentação saudável dos 0 aos 6 anos - Linhas De Orientação Para ProfissionaisEe Educadores**. Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/alimentacao-saudavel-dos-0-aos-6-anos-linhas-de-orientacao-para-profissionais-e-educadores-pdf.aspx>>.
67. **Sugars and Sweeteners | EU Science Hub** - [Consultado a 11 de abril de 2020]. Disponível em:<https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/promotion-prevention/nutrition/sugars-sweeteners>>.