

Avaliação de Segurança dos Aditivos: Estudos In Vitro, com Animais e Clínicos.

Estudo de Caso: Adoçantes de Baixa em Sem Caloria

Aula proferida por Dr. Robert Ashley no 16º Congresso da SBAN de 2022



11 A 13•08•22 | FECOMERCIO•SP

No congresso da SBAN de 2022, o Dr. Robert Ashley, um dos maiores especialistas em adoçantes no mundo, falou sobre a avaliação de segurança dos aditivos em geral, usando como exemplo os adoçantes. Ele abordou quais estudos toxicológicos e de segurança em humanos são necessários para dar suporte à segurança dos adoçantes. Ele também analisou os resultados metabólicos de alguns dos principais adoçantes atualmente comercializados no Brasil e no mundo. Também examinou a relação entre a Ingestão Diária Aceitável e a Exposição Diária Estimada dos adoçantes na forma isolada. E por fim abordou algumas das recentes controvérsias sobre a segurança dos adoçantes e como elas têm sido tratadas pelas agências reguladoras e autoridades regulatórias em todo o mundo.

Avaliação de Segurança Pré-Comercialização

Adoçantes de baixa caloria são alguns dos mais testados e avaliados, entre todos os aditivos alimentares. O processo de avaliação se inicia com as indústrias que trabalham pesquisando esses aditivos. Depois de compilar todas as informações de avaliação de risco do adoçante em questão, preparam dossiês e os compartilham com as autoridades reguladoras de todo o mundo, tais como o Food and Drug Administration (FDA), o European Food Safety Authority (EFSA), Health Canada e Food Safety Australia/New Zealand (FSANZ). Esses dossiês também são submetidos ao Comitê Conjunto de Especialistas em Aditivos Alimentares da FAO/OMS, mais conhecido como JECFA. Depois de analisar, de forma totalmente independente, esses dossiês, essas agências reguladoras estabelecem o que chamamos de ingestão diária aceitável para cada um dos adoçantes, o que permite serem incluídos em diversas categorias de alimentos e bebidas.



Garantia de Segurança e IDA



JECFA

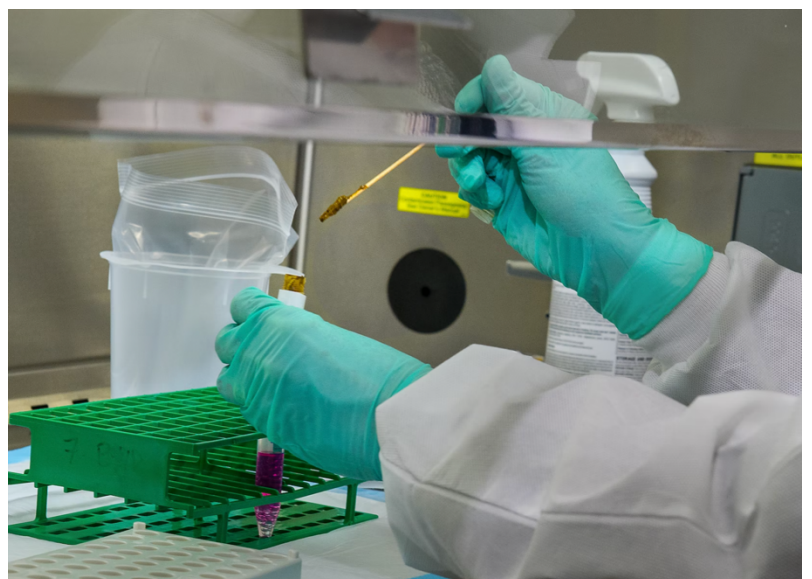


Então, o que seria a IDA? A IDA foi definida pelo JECFA, como uma estimativa do aditivo alimentar baseada no peso corporal, que pode ser ingerido ao longo da vida, sem risco significativo à saúde. O Dr. Ashley frisou que, é a estimativa feita é para a vida inteira – não é ao longo de uma semana, um mês, ou um ano, mas é ao longo da vida toda de uma pessoa. A IDA é, em geral, expressa com um valor numérico, em mg por kg de peso corpóreo por dia. O padrão da IDA foi definido pelo JECFA em 1961, ou seja, há mais de 60 anos, e é um padrão robusto e seguro usado até hoje. Uma vez aprovado, todos os aditivos alimentares, assim como, os adoçantes de baixa caloria, são colocados em listas positivas de substâncias permitidas, e devem ser adicionadas em diversas categorias.

Os cientistas preparam a base de dados, que será submetida às agências reguladoras para avaliação. Esses dossiês contêm informações toxicológicas, que são geradas pelas companhias com diretrizes rígidas, como estabelecido no *Red Book* do FDA ou nas diretrizes da EFSA. Os estudos toxicológicos precisam ser conduzidos pelas diretrizes de testes da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). Os dossiês precisam incluir informações técnicas, que incluem especificações de fabricação, e função tecnológica, que no caso é a função de adoçamento. Os requisitos toxicológicos também devem ser incluídos nas informações do dossiê, que será submetido às autoridades reguladoras constituídas para conduzirem os processos de avaliação de risco.

Testes Toxicológicos

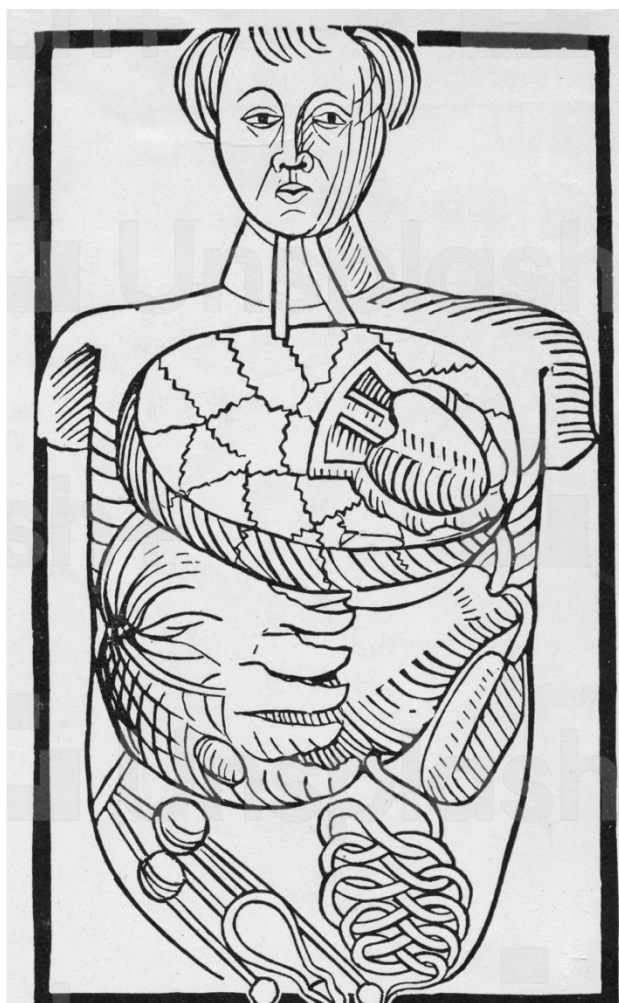
Podemos perguntar, que tipos de testes toxicológicos são necessários para respaldar a segurança dos adoçantes de baixa caloria? É necessário realizar uma bateria de estudos abrangentes em múltiplas espécies, geralmente, em camundongos e ratos, mas às vezes, em cães e primatas. Os tipos de estudos incluem estudos de toxicidade aguda, subcrônica e de longo prazo, que são, em geral, realizados em roedores, em várias concentrações de doses. A ideia é tentar determinar, por meio da observação, um nível de efeito adverso.



Outro componente importante da toxicologia, que é exigido, é o que chamamos de análise farmacocinética. Ela avalia como o corpo realmente lida com a substância uma vez administrada, observando a absorção, distribuição, utilização, metabolismo e excreção. Além disso, é exigido que se realize estudos de toxicologia genética. E esses estudos, são geralmente conduzidos *in vitro*, analisando fontes bacterianas ou linfócitos humanos. Se esses estudos gerarem um resultado positivo, então, pode haver a necessidade de realizar também alguns testes *in vivo*. Todos os principais adoçantes, atualmente aprovados e comercializados no Brasil e no mundo, realizaram estudos de carcinogenicidade em, pelo menos, uma espécie animal. Além disso, isso também se aplica à toxicologia reprodutiva, e toxicologia do desenvolvimento, onde se busca, especificamente, por defeitos congênitos. Todos esses estudos são, agrupados ou compostos em um dossiê, que em seguida é submetido à revisão pelas autoridades reguladoras. Não é aceitável juntar apenas estudos que mostrem resultados positivos, ignorando aqueles com dados negativos. E como o FDA nos EUA diz: "é necessário fornecer o resultado bom, o mau e o péssimo."

Metabolismo dos Adoçantes de Baixa Caloria

A principal base para o uso de adoçantes é que, apesar de serem doces, eles não fornecem nenhuma ou um número muito baixo de calorias após a ingestão. Avaliando a situação metabólica em relação aos adoçantes de baixa caloria, sabe-se que:



- O Acesulfame de Potássio (Ace-K) e a sacarina são ambos absorvidos e rapidamente excretados através da urina, sem nenhum acúmulo no corpo e, portanto, contribuem com zero calorias.
- A maior parte da sucralose (aproximadamente 85%) passa pelo corpo sem ser decomposta e é eliminada intacta, nas fezes e, por isso, é considerada não calórica.
- O aspartame, diferente dos três adoçantes anteriores, é completamente metabolizado pelas enzimas do trato gastrointestinal superior do intestino grosso, nos aminoácidos aspartato de arginina e na fenilalanina e, em metanol. Há um mínimo de calorias devido à pequena quantidade usada nos produtos alimentícios.
- Os glicosídeos de esteviol (stevia) são metabolizados no cólon pela microflora intestinal e não por enzimas. A aglicona é absorvida e eliminada na urina sem acumulação. Semelhante ao aspartame, os glicosídeos de esteviol fragmentados geram algum valor calórico. No entanto, dado os baixos níveis também utilizados, é considerado não calórico, devido à pequena quantidade utilizada.

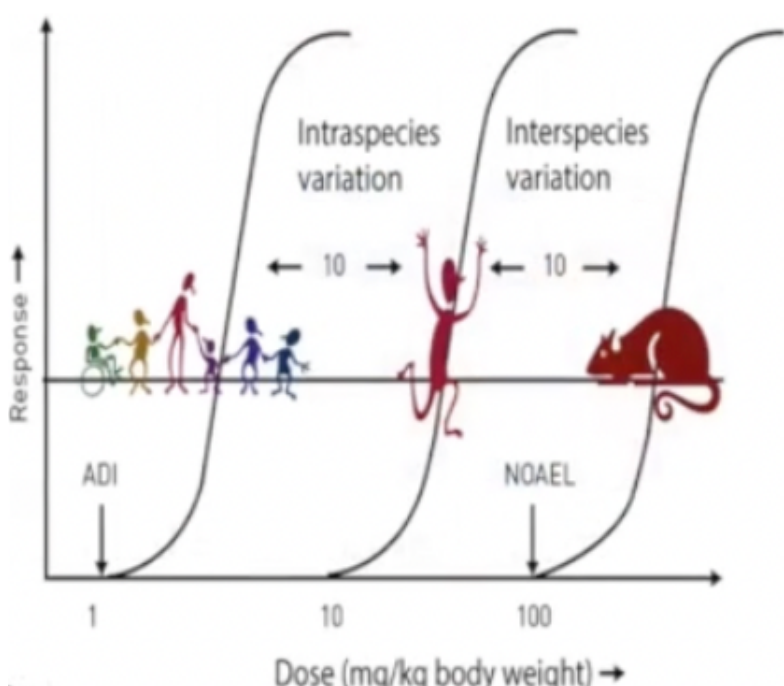
Segurança

A garantia de segurança desses adoçantes é baseada, principalmente, em estudos conduzidos em animais em que se administra dosagens altamente elevadas e, especificamente, em experimentos crônicos e de carcinogenicidade. E há dois objetivos para a realização desses estudos. O primeiro é avaliar se existem potenciais efeitos adversos do consumo dos adoçantes de baixa caloria. E o segundo, é definir uma dosagem diária sem efeitos adversos, a qual chamamos de nível de efeito adverso não observado (NOAEL). Para todos os adoçantes de baixa caloria atualmente aprovados, o nível de efeito adverso não observado é derivado desses estudos de carcinogenicidade crônica, em que o adoçante foi administrado em animais ao longo de suas vidas.

Estudos de Segurança Humana Conduzidos Com Adoçantes de Baixa Caloria

Após a aprovação e início do uso dos adoçantes, são feitos estudos em humanos para reafirmar sua segurança. Em geral, envolvem estudos de metabolismo, semelhantes aos descritos em animais. Há também estudos tolerantes, bem como, estudos que são conduzidos em indivíduos diabéticos, para garantir que o adoçante não tenha efeitos no controle da glicose. O aspartame, por exemplo, também foi estudado em vários outros grupos de indivíduos para garantir que não houvesse problemas de segurança. E esses incluíam bebês saudáveis, crianças, adolescentes, adultos, bem como, estudos com indivíduos obesos, mulheres lactantes e indivíduos com fenilcetonúria (PKU), por causa da geração de fenilalanina. Em geral, os estudos realizados com adoçantes de baixa caloria confirmaram não apresentar efeitos adversos, como também, nenhum efeito foi observado no controle da glicose no sangue, nem nos níveis de insulina, o que indica que esses adoçantes são uma fonte aceitável e segura para indivíduos diabéticos.

Cálculo da IDA



Passamos agora para o cálculo da ingestão diária aceitável. Este cálculo é feito dividindo o nível do efeito adverso não observado das espécies mais sensíveis por um fator de segurança. Este fator de segurança é, em geral, 100, que é o valor padrão. E esse valor leva em consideração as diferenças entre seres humanos e animais, e ainda, as diferenças entre indivíduos. Então, se você olhar para o pequeno diagrama do lado direito do desenho, pode ver que se começarmos com um nível de efeito adverso não observado de 100,

levando em consideração uma variação interespecies de 10, e uma variação intraespécies de 10, terminaremos com uma IDA de 1. Este fator de segurança de 100, garante que a IDA cubra com segurança todas as populações, como adultos, crianças e mulheres grávidas.

Aplicabilidade da IDA Para Crianças e Mulheres Grávidas e Lactantes

Uma questão frequente é se a IDA abrange crianças, mulheres grávidas e lactantes? Dr. Ashley responde de forma curta e direta: sim! E a razão é que os protocolos toxicológicos, que são conduzidos para os adoçantes de baixa caloria, cobrem todos os períodos da vida humana, incluindo nascimento, fase de crescimento rápido e desenvolvimento, amadurecimento e envelhecimento.

Os protocolos que cobrem essas várias fases da vida, incluem a reprodução, em estudos geracionais e estudos de desenvolvimento, que analisam defeitos congênitos. De modo geral, a exposição dos adoçantes de baixa caloria, durante a reprodução, bem como no período juvenil, é levado em conta por meio desses protocolos. Assim, a IDA para os adoçantes de baixa caloria se aplica a crianças, mulheres grávidas e lactantes.



Análise da Exposição Diária

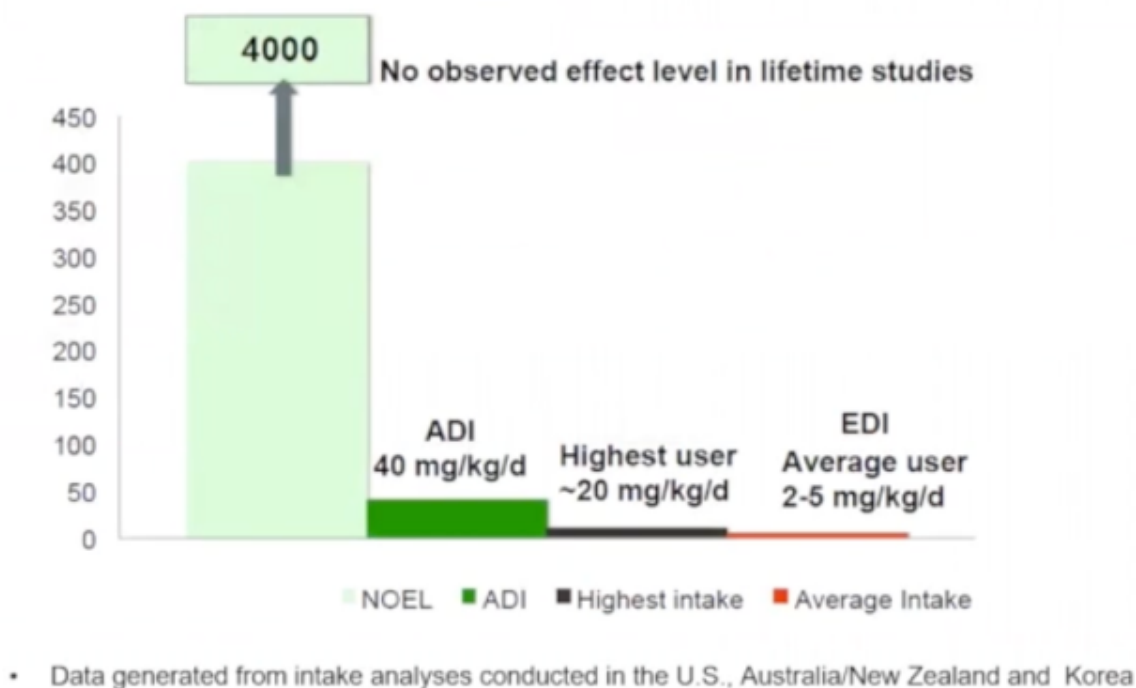


A ingestão diária estimada ou (IDE), para um adoçante de baixa caloria, deve estar abaixo do nível seguro ou IDA. Portanto, é importante que façamos uma análise da ingestão para determinar qual é a estimativa diária de consumo. A estimativa diária é, geralmente, calculada por meio de um exercício teórico, usando bancos de dados e fazendo um levantamento dos alimentos consumidos localmente. Isso requer listar os tipos de categorias de alimentos, aos quais o adoçante será adicionado, a os níveis máximos de adição nessas diversas categorias de alimentos. Um programa de computador calcula quais grupos específicos da população e suas idades teriam as exposições estimadas, tanto da perspectiva de um consumo médio, quando de um alto consumo.

Nesses cálculos, se usa bancos de dados com levantamento de alimentos. Estes dados pressupõem que o aditivo está presente em todos os alimentos e bebidas no nível máximo permitido. E, de fato, isso normalmente superestima os níveis reais de consumo do adoçante ou do aditivo alimentar.

A Exposição Diária Estimada (IDE) do Aspartame em Comparação com sua IDA

EXPOSURE (EDI) OF ASPARTAME COMPARED TO THE ADI NOEL compared to ADI compared to EDI of Aspartame



Na ilustração acima, temos um exemplo de comparação entre a ingestão diária aceitável, com a ingestão diária estimada do aspartame. No gráfico, a coluna do lado esquerdo (em verde claro) mostra o nível de efeito adverso não observado para o aspartame em estudos de longo prazo, que é de 4.000 mg/kg/dia. Se dividirmos esse valor pelo fator de segurança padrão, que é de 100, chegaremos à IDA de 40 mg/kg (em verde escuro). Estudos de monitoramento pós-comercialização realizados nos EUA, Austrália, Nova Zelândia e Coreia indicaram que o consumidor médio, consumiu apenas, em média, cerca de 2 a 5 mg/kg por dia (traço vermelho). Com o consumo mais elevado atingindo apenas, cerca de 20 mg/kg/dia (em azul escuro), significativamente menor do que a IDA, portanto, indicando que não há preocupações de segurança com o consumo de aspartame.

Os níveis de Exposição São Muito Baixos Devido às Altas Potências de Doçura

Os níveis de exposição de todos os adoçantes são muito baixos, devido à alta potência de dulçor destas substâncias. A segunda coluna do lado esquerdo indica quais são as potências de dulçor de cada adoçante. Observamos, por exemplo, os adoçantes de mesa com o aspartame são 200 vezes mais doce que o açúcar, e os adoçantes de mesa com sucralose, são cerca de 600 vezes mais doces que o açúcar. Levando em consideração a IDA, para uma pessoa de 70 kg, isso significa que uma pessoa pode consumir até quase 3 g de aspartame por dia, e mais de 1 g de sucralose por dia. (OBS: marcas comercializadas nos EUA)

EXPOSURE LEVELS ARE VERY LOW DUE TO HIGH SWEETNESS POTENCIES

Sweetener	Sucrose sweetness equivalence	Examples of brand names containing sweetener	ADI (mg/kg bw/d)	Maximum daily mg intake based on 70kg person
Acesulfame K	200 x	Sweet One® Sunett®	15	1050
Aspartame	200 x	Nutrasweet® Equal® Sugar Twin®	40	2800
Saccharin	400 x	Sweet and Low® Sweet Twin® Sweet'N Low® Necta Sweet®	5	350
Sucralose	600 x	Splenda®	15	1050
Steviol Glycosides	~300 x	Truvia® PureVia® Enliten®	4	280

Como a IDA se Traduz em Porções de Sachê de Adoçante, e em Latas de Refrigerante Dietético?



Como esses números se traduzem em porções em um sachê de adoçante, ou em latas de refrigerante diet?

Se observarmos o valor da IDA do aspartame que é entre 0 e 40 mg/kg, isso equivale a consumir 80 sachês de adoçantes de mesa por dia, ou consumir, pelo menos, 18 latas de refrigerante por dia.

Para a sucralose, isso equivale a consumir 30 sachês de adoçante de mesa por dia, ou consumir, pelo menos, cinco latas de refrigerante por dia, pelo resto da vida. Portanto, com base nesses limites, é improvável que os níveis da IDA sejam excedidos.

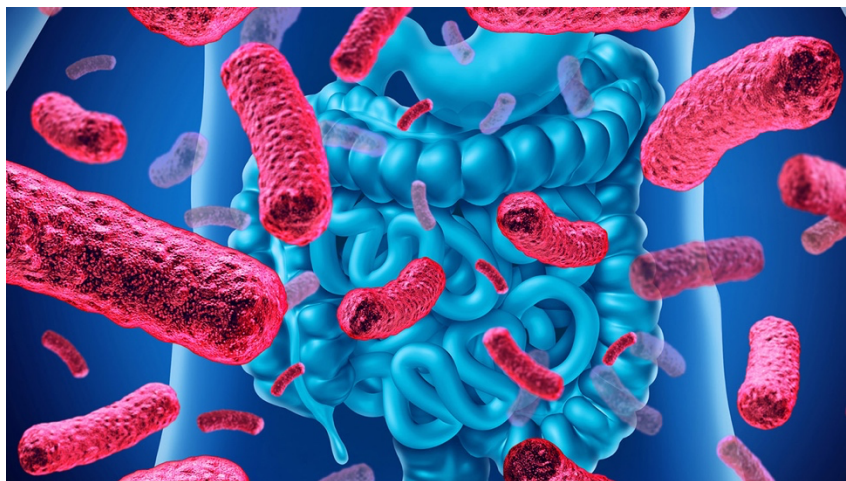
Controvérsias a Respeito da Segurança de Adoçantes de Baixa Caloria

Dando seguimento a algumas controvérsias que foram publicadas nos últimos anos, a primeira foi associar o aspartame e a sucralose ao câncer. Isso surgiu de estudos que foram realizados no Ramazzini Institute, que fica na Bologna, Itália, e publicados por Soffritti et al., usando protocolos não padronizados nem validados para o uso de experimentos com indivíduos ao longo da vida. Na época de sua publicação, esses estudos causaram muita consternação, o que resultou em agências reguladoras, como EFSA, FDA e HC, além de outras entidades científicas, avaliarem tanto o protocolo, quanto os resultados desses estudos. E, no geral, todas as agências reguladoras e científicas, indicaram que não havia evidências críveis que sustentassem que o aspartame ou a sucralose fossem cancerígenos,

e, como resultado, não havia necessidade de revisar as IDAs estabelecidas anteriormente. E isso pode ser confirmado por meio das informações que foram disponibilizadas no site da EFSA, que apresenta uma avaliação de risco completa do aspartame, chegando à conclusão de que os níveis atuais de exposição são seguros. Da mesma forma, para a sucralose, a EFSA reafirma a segurança da sucralose e refuta as alegações do Ramazzini Institute. Portanto, no geral, os resultados e as consequências desses estudos foram desconsiderados e desclassificados pelas agências reguladoras de todo o mundo.

Controvérsia em Torno do Impacto Potencial dos Adoçantes de Baixa Caloria Sobre o Microbioma Intestinal

Outra controvérsia potencial surgiu em 2014, em relação aos efeitos dos adoçantes de baixa caloria no microbioma intestinal. Ela surgiu após uma publicação de um estudo na revista *Nature* por Suez et al. e a publicação indicou que os adoçantes artificiais induziam a intolerância à glicose, alterando a microbiota intestinal. No entanto, após uma análise



cuidadosa dessa publicação, foi constatado que ela apresentava uma série de deficiências. A primeira é que faltavam os grupos de controle apropriados para explicar as diferenças no consumo calórico entre o grupo que consumiu adoçante e o grupo controle. Além disso, considerou-se que esses estudos tinham limitada relevância para seres humanos. Porque as doses dos adoçantes que foram administradas nesses estudos foram significativamente maiores do que a ingestão diária aceitável (IDA). Recentemente, a EFSA também declarou que revisaria apenas os estudos sobre adoçantes que analisavam as ações no microbioma que foram realizadas em seres humanos. E a razão para isso é que há dificuldades em traduzir/converter os achados do microbioma de ratos e camundongos para seres humanos. Desde a publicação de Suez et al., outro estudo foi realizado em humanos, analisando os efeitos da sucralose. Este estudo foi conduzido por Thompson et al. e publicado em 2019. Os autores relataram que o consumo de altas doses de sucralose, por um período de sete dias, não alterou o controle glicêmico, nem a resistência à insulina, e nem o microbioma intestinal em adultos saudáveis. Como resultado, pode-se concluir, a partir de dados de seres humanos, que há uma falta de efetividade dos adoçantes de baixa caloria no microbioma intestinal, quando administrados pela dieta.

Deficiências nos Estudos em Animais por Suez et al. ao Analisar a Microbiota Intestinal

Seguindo agora para algumas generalizações sobre a segurança dos adoçantes de baixa caloria. Podemos dizer que a absorção, o metabolismo e a excreção dos adoçantes de baixa caloria são bem compreendidos após a administração em seres humanos. Os dados e

resultados sobre metabolismo indicam que estes compostos geram zero ou muito baixos níveis de calorias, em comparação com o açúcar após o consumo. A segurança de cada um dos adoçantes de baixa caloria foi claramente documentada e bem estabelecida, por meio de extensos testes laboratoriais, experimentos de toxicidade em animais, estudos epidemiológicos, e ensaios clínicos em seres humanos. Além disso, todos os adoçantes de baixa caloria atualmente aprovados têm demonstrado não serem genotóxicos, e não há evidências críveis de que o consumo de adoçantes de baixa caloria resulte em câncer, ou quaisquer outros sintomas adversos.

Segurança dos Adoçantes de Baixa Caloria

Por fim, é necessário um grande conjunto de evidências científicas para confirmar a segurança dos adoçantes de baixa caloria. Esses dados foram avaliados criticamente por agências reguladoras em todo o mundo. Atualmente, não há evidências, nem quaisquer efeitos adversos dos adoçantes de baixa caloria, quando administrados em níveis para o consumo humano, mesmo nos consumidores de grandes quantidades (heavy users) dos adoçantes de baixa caloria.

Várias controvérsias foram destacadas ao longo dos anos relacionadas a alguns desses adoçantes individualmente. Todas elas foram descartadas após reavaliação por agências reguladoras e, como consequência, as agências reguladoras, portanto, continuam a apoiar a segurança dos adoçantes de baixa caloria no cenário global.

Conteúdo compilado por Márcia Terra

Imagens: Creative Commons e Unsplash e da apresentação do autor.