



100%<sup>\*\*</sup>  
STEVIA

A single, fresh green stevia leaf is positioned to the right of the word "STEVIA", partially overlapping it. The leaf is detailed with its veins and has a natural, slightly curved shape.

*Minha escolha natural<sup>\*\*</sup>*

**Revisão bibliográfica**

## **MATERIAL DESENVOLVIDO POR:**

### **Dra. GLAUCIA CARNEIRO**

Médica Endocrinologista com graduação e residência médica pela UNIFESP e atuação na área clínica, ensino e pesquisa. Doutorado em medicina pela Universidade Federal de São Paulo (2008-Disciplina de Endocrinologia) com linha de pesquisa na área de Obesidade, síndrome metabólica e apnéia obstrutiva do sono. Posicionamento estratégico e/ou de liderança nas posições ocupadas, como colaboradora do ambulatório de obesidade da UNIFESP e médica facilitadora na disciplina de Endocrinologia da Universidade Nove de Julho - Uninove. Pesquisadora Visitante no The New York Obesity Nutrition Research Center na área de diabetes e cirurgia bariátrica. Experiência em protocolos de pesquisa clínica nas áreas de Hipertensão, Diabetes Melitus e Dislipidemia como subinvestigadora, revisora de dados para verificação de consistência médica e consultoria em titulação de insulina na empresa Novonordisk. Gerente médica da pesquisa clínica na empresa multinacional Sanofi de 2013-2017. Atualmente Professora Adjunta da Universidade Federal de São Paulo na disciplina de endocrinologia.

### **ELAINE CRISTINA MOREIRA**

Nutricionista formada pela USP, Especialista em Fisiologia do Esforço na USP e Nutrição em Doenças Crônicas pelo Hospital Israelita Albert Einstein. Atende em consultório desde de 2003, consultora para indústria de alimentos desde 2007 e convidado do Programa Bem Estar da Rede Globo. Coordenadora do grupo de Estudos da Sucralose na ABIAD (Associação Brasileira das Indústrias de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres) e Conselheira Consultiva da ANAD (Associação Nacional de Assistência ao Diabetes).

### **GIOVANA BRITO**

Nutricionista formada pela USP, aprimoramento profissional em nutrição hospitalar pelo HU-USP, nutricionista da Liga de Obesidade Infantil do Hospital das Clínicas da FMUSP e atende em consultório particular.

JULHO 2018

# Índice

1. INTRODUÇÃO .....	4
2. DIRETRIZES NUTRICIONAIS .....	6
3. EDULCORANTES/ ADOÇANTES .....	8
3.1. Tabela comparativa dos edulcorantes .....	13
4. STEVIA .....	10
4.1. Definição .....	10
4.2. Absorção, metabolismo e excreção.....	13
4.3. Ingestão diária aceitável (IDA) .....	14
4.4. O cálculo de consumo máximo .....	14
5. SEGURANÇA E INOCUIDADE .....	16
5.1. Toxicidade aguda e crônica .....	16
5.2. Genotoxicidade .....	16
5.3. Carcinogenicidade .....	17
5.4. Reprodução e desenvolvimento .....	17
5.5. Segurança para pessoas com diabetes .....	18
5.6. Stevia e ganho de peso .....	19
5.7. Stevia e glandula tireóide .....	20
5.8. Stevia e alterações na Microbiota Intestinal .....	20
5.9. Alergenicidade .....	20
5.10. Prevenção de cáries .....	20
5.11. Stevia e crianças .....	21
6. APLICAÇÕES .....	22
7. CONCLUSÕES .....	22
8. LINEA ALIMENTOS .....	23
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	24

# 1. Introdução

Os seres humanos nascem com uma preferência inata por alimentos de sabor doce. Acredita-se que esta preferência seja uma vantagem evolutiva, já que os alimentos não tóxicos tendem a ser doces e as frutas são um exemplo disto.<sup>1</sup>

O apreço pelo sabor doce é universal nos humanos, bebês, crianças, adolescentes de todas as raças e culturas consideram as bebidas e alimentos doces mais apreciáveis. Ao associar uma sensação de prazer a nutrição, a natureza fez da doçura um poderoso estímulo para que os humanos se alimentassem. A resposta ao sabor doce foi essencial a sobrevivência. Pelo contrário, o sabor amargo, associado a compostos tóxicos, representava um sinal de alerta da natureza para alimentos perigosos, levando a maior rejeição pelas crianças. A preferência pelo sabor doce vai reduzindo à medida que as crianças crescem. Contudo, as preferências pelos doces nunca desaparecem.

Os alimentos doces estão mais acessíveis do que nunca. Mas, enquanto o desejo pelo açúcar não mudou, o estilo de vida

moderno se alterou. Isto tem criado menos oportunidades para estar fisicamente ativo e mais ocasiões para comer e beber. Em combinação com as condições genéticas, metabólicas e hereditárias, o consumo excessivo de açúcares tem sido associado a um desequilíbrio energético, que vem levando ao sobrepeso e à obesidade em todo o mundo<sup>2</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a epidemia global de sobrepeso e obesidade, a “globesidade”, está rapidamente se tornando um grave problema de saúde pública em muitas partes do mundo, como também a epidemia do diabetes tipo 2, que é impulsionado pela obesidade e denominado “diabetesidade”<sup>3</sup>.

No entanto, os brasileiros consomem açúcar em excesso. A Organização Mundial da Saúde recomenda uma ingestão inferior a 10% das calorias totais, com evidências preliminares de que a redução para menos de 5% do total de calorias da dieta poderia trazer benefícios ainda maiores<sup>4</sup>. Contudo, a ingestão de açúcares de adição do brasileiro, estimada a partir de dados da

Pesquisa de Orçamentos Familiares - POF 2008-2009, é equivalente a 16,4% das calorias totais<sup>5</sup>.

O excesso de peso está frequentemente associado com comorbidades, tais como hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes tipo 2, conferindo aumento do risco cardiovascular<sup>6</sup>.

Evidências indicam que o consumo de açúcares de adição está associado com maior ingestão de energia, além de uma pior qualidade da dieta e ganho de peso (Johnson & Yo, 2010).<sup>7</sup>

Assim, tanto as pessoas que desejam

controlar o peso quanto aquelas que buscam o manejo da glicemia para alcançar a meta recomendada no tratamento do diabetes podem se beneficiar da substituição de açúcar por adoçantes em sua alimentação diária. Os adoçantes aprovados no Brasil são: sorbitol, manitol, isomaltitol, maltitol, sacarina, ciclamato, aspartame, glicosídeos de esteviol (estévia), acesulfame de potássio, sucralose, neotame, taumatima, lactitol, xilitol e eritritol (ABIAD, 2011)<sup>8</sup>.



## 2. Diretrizes nutricionais

A *American Diabetes Association* (ADA), em seu posicionamento mais recente, afirma que os adoçantes têm o potencial de diminuir o consumo total de calorias e de carboidratos quando substituem adoçantes calóricos, desde que não ocorra compensação da ingestão de energia a partir de outras fontes alimentares <sup>9</sup>. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em seu Manual de Nutrição publicado em 2017, reitera que “Todos esses edulcorantes foram submetidos a rigorosa análise, mostrando-se seguros quando consumidos pelo público em geral, inclusive por indivíduos com diabetes e gestantes, quando a ingestão diária aceitável (IDA) é respeitada (A). Os edulcorantes aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil, são sorbitol, manitol, isomaltitol, maltitol, sacarina, ciclamato, aspartame, estévia, acessulfame-K, sucralose, neotame, taumatina, lactitol, xilitol e eritritol<sup>10</sup>.

De acordo com o posicionamento da *Academy of Nutrition and Dietetics* (AND), os consumidores que desejam o sabor doce sem as calorias do açúcar podem optar entre qualquer um dos edulcorantes aprovados para o consumo com base em suas preferências pessoais e no uso pretendido (ex: para cozinhar ou como adoçante de mesa). Os nutricionistas devem ajudar os consumidores a determinar sua necessidade energética com base no sexo, idade, nível de atividade física e no estado nutricional e fornecer orientação nutricional adequada para o uso de adoçantes dentro da IDA <sup>11</sup>.





# 3. Adoçantes / edulcorantes

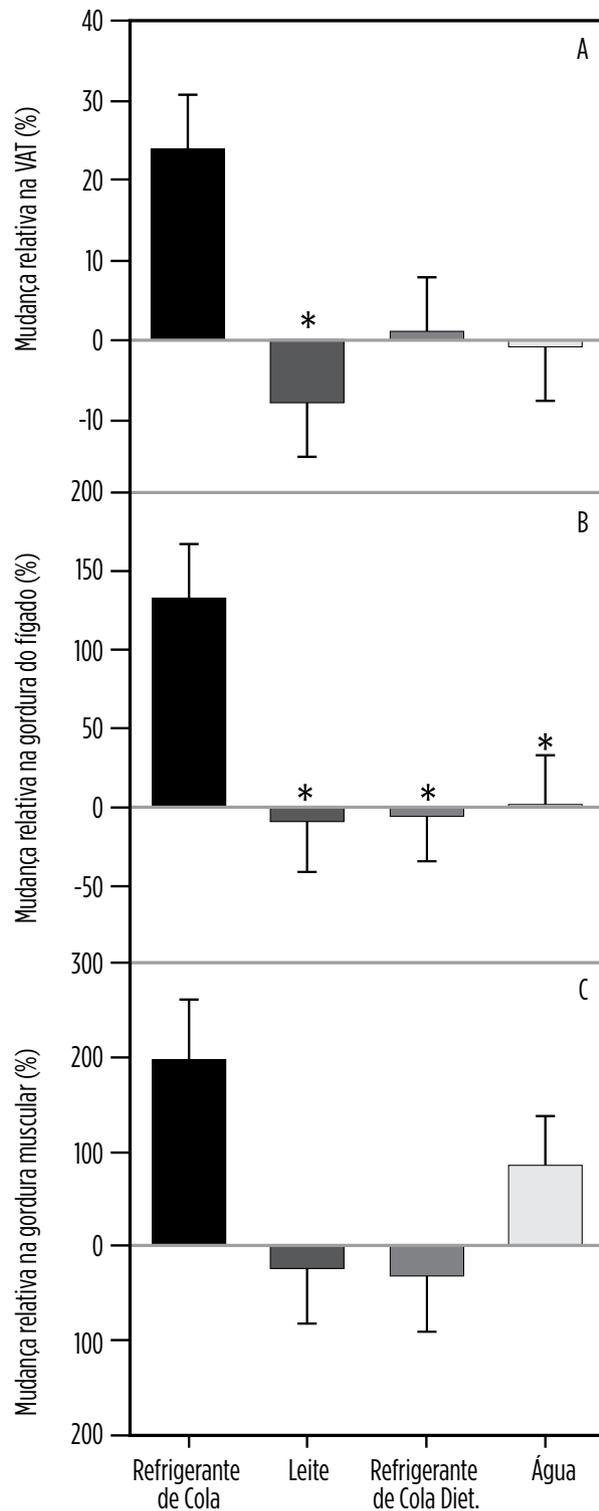
Uma das estratégias para a realização de uma dieta balanceada é a redução do consumo de açúcares, substituindo-os por substâncias denominadas edulcorantes. Os edulcorantes são aditivos alimentares com poder de dulçor muito superior à sacarose, e que conferem ao alimento pouca ou nenhuma caloria. Por definição, adoçante é o produto que contém um ou mais edulcorantes acompanhado de um veículo que o transporta, que pode ser água, maltodextrina, lactose entre outros. Entende-se como veículo (excipiente ou diluente ou solvente) o produto utilizado na formulação dos adoçantes com as propriedades de conferir volume e ou proporcionar diluição à concentração conveniente, facilitando o seu uso.<sup>12</sup>

*Raben e Riche!*<sup>13</sup> revisaram as evidências recentes sobre o efeito de adoçantes na saúde e concluíram que estes não estimulam a fome, ao contrário da sacarose. A redução na ingestão de energia que pode ser obtida com o uso de adoçantes é da ordem de 250-500 kcal/dia. Estudos de intervenção de duração entre 10 e 26 semanas indicam que, diferente da sacarose, os adoçantes não aumentam o peso, não promovem o acúmulo de gordura hepática e visceral e não alteram a glicemia e a insulinemia, pelo contrário, no estudo abaixo<sup>14</sup>, 47 participantes com excesso de peso receberam por 6 meses 1L de refrigerante com açúcar ou leite semi-desnatado ou refrigerante com adoçante ou água por dia.



Os resultados estão ilustrados no gráfico a seguir:

Gráfico 1: Refrigerantes adoçados com açúcar aumentam estoques de gordura no fígado, tecido adiposo visceral E<sup>14</sup>



Média (6 MESES) das alterações relativas no acúmulo de gordura no tecido adiposo visceral, fígado e músculo esquelético. Quarenta e sete voluntários beberam 1 L de 1 de cada uma destas bebidas diariamente por 6 meses: regular cola (n = 10), leite (n = 12), dieta cola (n = 12) ou água (n = 13). A: O VAT foi medido pela imagem de RM (A). Gordura do fígado (B) e a gordura do músculo esquelético (C) foi determinada por espectroscopia de 1H-MR

A bebida com sacarose **dobrou** a quantidade de gordura no fígado. Além disso, aumentou quantidade de tecido adiposo visceral em **25%**, enquanto os adoçantes artificiais não afetaram este compartimento. <sup>14</sup>

O dulçor de todos os edulcorantes é comparado com o da sacarose, o que tecnicamente é chamado de dulçor relativo, considerada padrão de referência, tendo, portanto, o seu dulçor igual a um<sup>15</sup>.

Diante da variedade, as indústrias combinam estes edulcorantes no desenvolvimento de adoçantes e demais produtos com exclusão ou redução de açúcares. Esta combinação é chamada de **blend**, que tem o objetivo de reduzir a quantidade usada de cada edulcorante, visando redução de custo, ou realçar as vantagens e favorecer o sabor pela sinergia entre eles<sup>15</sup>.

Como a variedade entre os adoçantes é grande, para analisar um produto é muito importante observar a lista de ingredientes.

**O primeiro ingrediente é sempre aquele que vem em maior quantidade<sup>16</sup>.**

## 3.1 TABELA COMPARATIVA DOS ADOÇANTES

	SACARINA	CICLAMATO	ASPARTAME	ACESULFAME K
ORIGEM	Petróleo	Ácido Ciclâmico	Proteína	Sal de Potássio
CARACTERÍSTICA	Artificial	Artificial	Artificial	Artificial
PRESENÇA DE SÓDIO	Sim	Sim	Não	Não
CONSUMO NA GESTAÇÃO	Não recomendado	Controverso	Controverso	Sem restrições
PODER ADOÇANTE SUPERIOR AO AÇÚCAR EM	300 vezes	50 vezes	200 vezes	200 vezes
RESISTÊNCIA A ALTAS TEMPERATURAS	Sim	Sim	Não	Sim
PERFIL SABOR	Amargo/Metálico	Azedo	Doce	Doce
CALORIAS (1 g)	Zero	Zero	4	Zero

# 4. Stevia

## 4.1 DEFINIÇÃO

A estévia é um adoçante natural de base vegetal, não calórico e que tem sido utilizado há centenas de anos como parte de uma dieta regular em muitas partes do mundo. A história da estévia começou no Paraguai, Uruguai, Argentina e algumas partes do Brasil onde os índios utilizavam suas folhas, conhecidas como Kaá Hee (“erva doce”), para adoçar bebidas como o mate ou tereré, ou as mastigavam devido ao seu sabor doce.<sup>17</sup> Tradicionalmente, as folhas eram secas e utilizadas para adoçar chás e remédios ou mastigadas como um leite doce. Na década de 70, o Japão foi o primeiro país a adotar o uso comercial da estévia.<sup>18</sup> O gênero *Stevia* inclui mais de 200

espécies diferentes, a variedade com os compostos mais doces é a *Stevia rebaudiana* Bertoni. Os compostos doces são encontrados principalmente nas folhas das plantas. As plantas de estévia são cultivadas hoje em todo o mundo, mas mais significativamente na China, Paraguai, Colômbia, Índia, Quênia e Brasil, sendo que os Estados Unidos e vários outros países estão iniciando o processo de expansão de seu desenvolvimento. Técnicas convencionais de melhoramento das espécies estão sendo buscadas a fim de produzir variedades de *Stevia rebaudiana* com maiores teores de compostos doces.<sup>18</sup>

As folhas da *Stevia rebaudiana* Bertoni contêm vários compostos de glicosídeos que são 200 a 300 vezes mais doces do que a sacarose e são estáveis a uma

			
Planta Stevia rebaudiana	Cana-de-açúcar	Milho	Milho
Natural	Artificial	Natural	Natural
Não	Não	Não	Não
Sem restrições	Sem restrições	Sem restrições	Sem restrições
300 vezes	600 vezes	Igual ao açúcar	70% do açúcar
Sim	Sim	Sim	Sim
Natural da Folha	Doce	Doce	Doce
Zero	Zero	2,4	0,2

ampla faixa de pH e ao calor, justificando sua ampla utilização como edulcorante em muitos países do mundo<sup>19,20</sup>. Todos os glicosídeos de esteviol compartilham um núcleo molecular comum, o esteviol.<sup>18</sup> A única diferença entre os diversos glicosídeos de esteviol é o número e o arranjo das moléculas de açúcar ligadas ao núcleo esteviol. Os extratos das folhas contêm uma mistura destes glicosídeos. Baseado no peso seco, os quatro glicosídeos principais são o dulcosídeo A, o rebaudiosídeo C, o rebaudiosídeo A e o esteviosídeo (normalmente a 0,3, 0,6, 3,8 e 9,1%, respectivamente).<sup>21</sup> Outros glicosídeos menos proeminentes incluem o rebaudiosídeo B, D, E, e F, o esteviolbiosídeo e o rubusosídeo.<sup>22</sup> A extração e purificação dos diferentes glicosídeos de esteviol produz uma substância com um sabor semelhante ao do açúcar. Os glicosídeos de esteviol são extraídos das folhas utilizando água. Os extratos são purificados por meio de

técnicas como a cromatografia de troca iônica e/ou filtração por membranas. A estevia purificada é 100% natural, sem calorias, estável ao calor, não-fermentável e não-cariogênico (ou seja, não promove a deterioração dos dentes).<sup>22</sup> Em grandes quantidades, os glicosídeos de esteviol podem ter sabor residual amargo. Na forma líquida, sua estabilidade é maior em comparação a outros edulcorantes, incluindo aspartame e acesulfame de potássio<sup>23</sup> rebaudiosídeo A e rebaudiosídeo C.



Figura 1. Estruturas químicas de rebaudiosídeo A (esquerda) e esteviosídeo (direita)

Fonte: Wheeler et al., 2008<sup>24</sup>

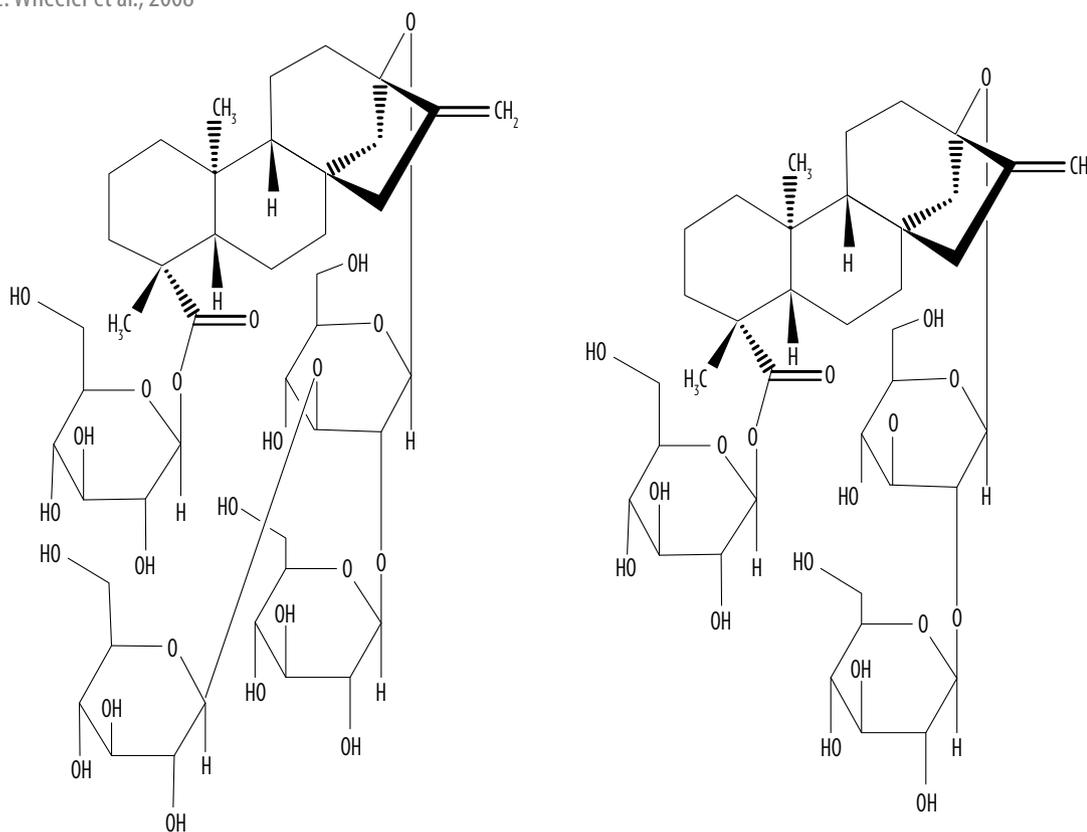
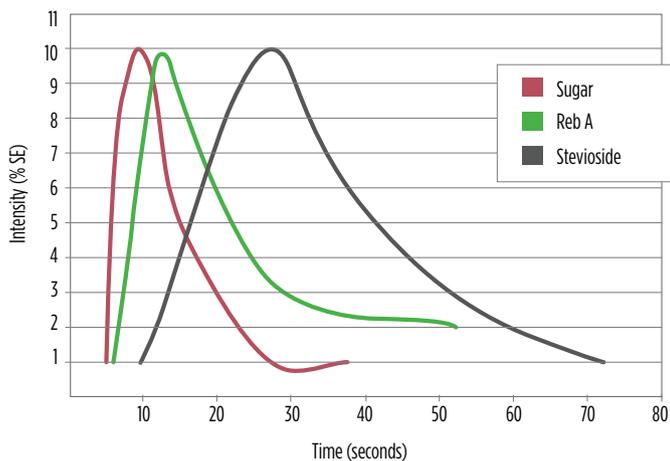


Gráfico 2: CURVA DE DULÇOR



Os primeiros adoçantes a base de Stevia tinham um sabor mais amargo, pela predominância dos esteviosídeos, porém com mais estudos e melhores processos de filtração, hoje temos adoçantes de melhor sabor. Além disso, melhorias estão sendo feitas para aumentar os teores de compostos doces e reduzir o sabor residual. Como mostra o gráfico 2 acima, a curva de dulçor do Rebaudiosídeo A é muito mais próxima ao do açúcar do que dos esteviosídeos. O quadro a seguir apresenta uma comparação entre esteviosídeo, rebaudiosídeo A e rebaudiosídeo C.

## Características dos principais glicosídeos de esteviol

- Esteviosídeo** É o glicosídeo de esteviol mais abundante e mais utilizado pela indústria de alimentos em diversos países. Seu dulçor é 250 a 300 vezes maior que o da sacarose (Lemus-Mondaca et al., 2012)<sup>25</sup>. Pode apresentar sabor residual amargo (de Oliveira et al., 2007)<sup>26</sup>.
- Rebaudiosídeo A** É o mais doce, mais estável e possui sabor menos amargo do que o esteviosídeo (Goyal et al., 2010)<sup>27</sup>. Seu dulçor é 250 a 450 vezes maior que o da sacarose (Lemus-Mondaca et al., 2012)<sup>25</sup>.
- Rebaudiosídeo C** É 50 a 120 vezes mais doce que a sacarose (Lemus-Mondaca et al., 2012)<sup>25</sup>, e geralmente reconhecido como seguro (GRAS) pelo FDA (Food and Drug Administration) (FDA, 2014)<sup>28</sup>. Seu extrato purificado é patenteado como intensificador de sabor doce (Salemme et al., 2011)<sup>29</sup>.

## 4.2 ABSORÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO

As enzimas digestivas da boca, do estômago e do intestino delgado não hidrolisam os glicosídeos de esteviol<sup>30</sup>. Contudo, a literatura aponta que tanto esteviosídeo quanto rebaudiosídeo A não são absorvidos intactos, e sim hidrolisados a esteviol pela microbiota intestinal no cólon de ratos e humanos via remoção sucessiva de unidades de glicose<sup>31</sup>. A taxa de hidrólise do esteviosídeo é um pouco maior do que a do rebaudiosídeo A<sup>30</sup>. No fígado, o esteviol sofre conjugação com ácido glicurônico formando o glicuronídeo de esteviol<sup>32</sup>.

Wheeler et al. (2008)<sup>33</sup> conduziram um ensaio clínico aleatorizado para comparar o metabolismo dos glicosídeos de esteviol em humanos, em amostra de oito adultos saudáveis. Como resultado, foi observada a

presença de glicuronídeo de esteviol no plasma, o qual foi eliminado de maneira semelhante para os dois compostos, apresentando meia-vida média de 14 horas. O glicuronídeo de esteviol foi excretado predominantemente na urina dos indivíduos durante o período de coleta de 72 horas, correspondendo a 59% e 62% das doses ingeridas de rebaudiosídeo A e de esteviosídeo, respectivamente. Aproximadamente 5% das doses em ambos os casos foi eliminada nas fezes na forma de esteviol livre. Parte do esteviol pode ser reabsorvida e retorna ao fígado pela circulação entero-hepática, sendo excretado pela bile. Não há indícios de acúmulo de derivados de glicosídeos de esteviol no organismo<sup>32</sup>.

O metabolismo dos glicosídeos de esteviol se mostrou semelhante em estudos com ratos e em humanos, indicando a validade do modelo animal para estudos de toxicidade. A única diferença é que em

ratos a excreção de glicuronídeo de esteviol ocorre principalmente nas fezes via trato biliar, enquanto em humanos, como mencionado, esta ocorre predominantemente na urina<sup>34</sup>.

### 4.3 INGESTÃO DIÁRIA ACEITÁVEL (IDA)

No Brasil, o uso de glicosídeos de esteviol em produtos alimentícios é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A Anvisa considera a Ingestão Diária Aceitável (IDA) dos aditivos estabelecida pelo Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), que avalia os estudos de segurança para o uso de aditivos em alimentos e define os valores de Ingestão Diária Aceitável (IDA). Tais valores são definidos como a estimativa da quantidade máxima que uma substância pode ser ingerida diariamente e durante toda a vida de um indivíduo, sem oferecer risco à saúde. Ela é expressa em mg/kg de peso corporal<sup>35</sup>.

O JECFA revisou a segurança de glicosídeos de esteviol em 2000, 2005, 2006, 2007 e 2009 e estabeleceu que a IDA de glicosídeos de esteviol (expresso como equivalentes de esteviol) é de 4 mg por kg de peso corporal<sup>32,36</sup>.

Uma análise conduzida pela *European Food Safety Authority* (EFSA) determinou a exposição dietética média aos glicosídeos de esteviol na população, que variou entre 0,4 e 1,3 mg/kg/dia em crianças e entre 0,3 e 0,7 mg/kg/dia em adultos, incluindo indivíduos com diabetes. Na maior faixa de percentil de ingestão (P90-P97,5), a exposição variou entre 1,5 e 4,2 mg/kg/dia em crianças e entre 1,5 e 3,1 mg/kg/dia em adultos<sup>32</sup>.

Nos Estados Unidos, o *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória responsável pela avaliação da segurança de edulcorantes, autorizou em 2008 o status de GRAS (*generally recognized as safe*) para o rebaudiosídeo A purificado e em seguida para o esteviosídeo, com base em estudos toxicológicos. A aprovação do FDA não se estende às folhas de estêvia, e sim aos glicosídeos de esteviol<sup>11</sup>.

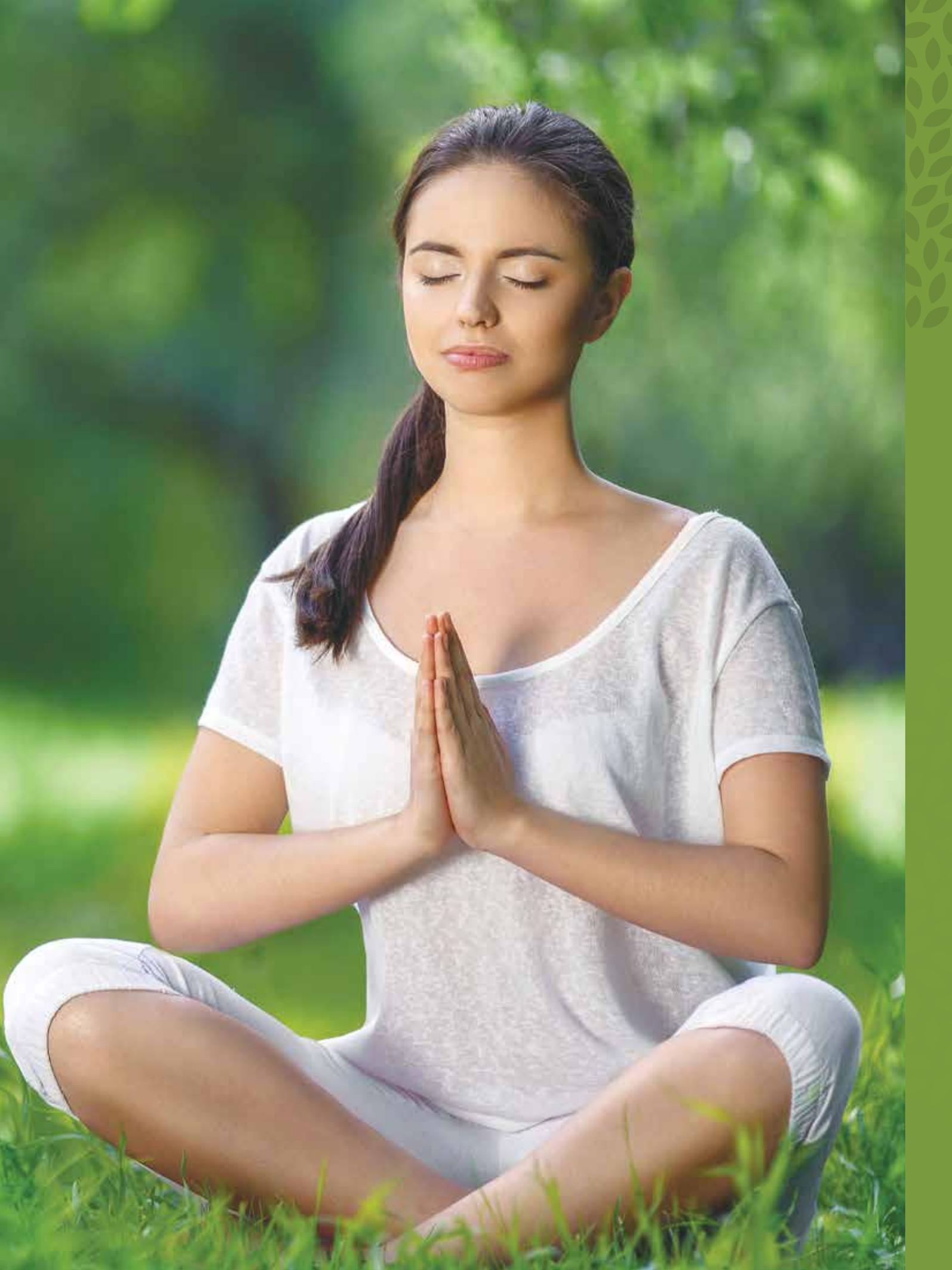
### 4.4 CÁLCULO DE CONSUMO MÁXIMO

A indicação de consumo seguro de adoçante Linea à base de Stevia para uma pessoa de 70kg é cerca de 108 gotas por dia ou 10 sachês por dia, de acordo com JECFA (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*)<sup>37</sup>.

102 GOTAS      8 SACHÊS      50 COMPRIMIDOS

Por exemplo, se seu paciente pesa 85kg, deve-se multiplicar seu peso por 108 gotas ou 10 sachês e dividir por 70kg. O resultado será a quantidade de gotas ou sachês indicados para uma pessoa de 85kg, que nesse caso são 131 gotas ou 12 sachês por dia.

$$\frac{\text{PESO DO PACIENTE (kg)} \times \text{102 GOTAS ou 8 SACHÊS}}{70 \text{ KG}} = \text{QUANTIDADE INDICADA DE GOTAS OU SACHÊS PARA PACIENTE DE x Kg}$$



# 5. Segurança e inocuidade

## 5.1. Toxicidade aguda e crônica

Toskulkao et al. (1997)<sup>38</sup> avaliaram a toxicidade aguda de esteviosídeo e esteviol em ratos, camundongos e hamsters. Doses muito altas de esteviosídeo (15g/kg peso) não foram letais e não induziram quaisquer alterações histopatológicas no fígado e nos rins. Doses muito altas de esteviol também foram consideradas não tóxicas para os animais.

Outros estudos analisaram a toxicidade após a administração de múltiplas doses. Curry e Roberts (2008)<sup>39</sup> conduziram um estudo de 4 semanas com ratos Wistar com concentrações crescentes de rebaudiosídeo A até 100.000 ppm e um estudo de 13 semanas com níveis até 50.000 ppm. Nestes ensaios, não foram relatados sinais clínicos de toxicidade, mudanças em parâmetros bioquímicos e hematológicos, assim como achados histopatológicos nos rins e fígado. Altas doses do composto foram associadas com redução de peso em machos e fêmeas, atribuível à alteração da palatabilidade e diminuição da densidade calórica da dieta. Nikiforov e Eapen (2008)<sup>40</sup> investigaram a toxicidade de rebaudiosídeo A em doses de 500 até 2000 mg/kg/dia em ratos Sprague-Dawley durante 90 dias.

A administração de altas doses não afetou nenhum parâmetro hematológico, bioquímico e não induziu alterações histopatológicas em nenhum órgão avaliado.

## 5.2. Genotoxicidade

O potencial genotóxico, isto é, a capacidade de induzir alterações no DNA, foi examinado em uma série de estudos. Brusick et al. (2008)<sup>41</sup> revisaram a literatura disponível sobre testes genéticos com glicosídeos de esteviol e esteviol. As evidências apoiam as seguintes afirmações:

- Os glicosídeos de esteviol rebaudiosídeo A e esteviosídeo não são genotóxicos in vitro e não demonstraram evidências de genotoxicidade em estudos bem conduzidos in vivo;
- Tanto rebaudiosídeo A quanto esteviosídeo não induziram efeitos mutagênicos mesmo em doses muito altas in vivo;

Em síntese, a revisão das evidências concluiu que os glicosídeos de esteviol não estão associados com risco de danos genéticos sendo, portanto, seguros para consumo humano<sup>41</sup>.

### 5.3. Carcinogenicidade

A aprovação do uso de glicosídeos de esteviol em produtos alimentícios pelo FDA e pela EFSA também levou em consideração evidências de estudos que demonstraram ausência de potencial carcinogênico.

Xili et al. (1992)<sup>42</sup> conduziram um estudo para avaliar toxicidade crônica e carcinogenicidade em ratos Wistar machos e fêmeas, que receberam dietas contendo esteviosídeo em concentrações crescentes até 1,2% durante 2 anos. A intervenção não foi relacionada com sinais de toxicidade. Não foi encontrada diferença quanto à incidência e gravidade de tumores. Com base neste estudo, os autores sugeriram que a ingestão diária poderia ser até 7,9 mg/kg de peso/dia.

Toyoda et al. (1997)<sup>43</sup> realizaram um estudo em ratos F3<sup>44</sup> machos e fêmeas com concentrações crescentes de esteviosídeo de 0 (controle), 2,5% e 5% durante 104 semanas. A sobrevivência média não diferiu entre os grupos. Com exceção de uma menor incidência de adenocarcinoma de mama entre fêmeas e de menor gravidade da nefropatia crônica em machos nas duas doses testadas, o esteviosídeo não foi associado com outras alterações ou desenvolvimento de tumores.

Os tumores desenvolvidos nos animais ao longo da idade nestes estudos - por exemplo, tumores testiculares em ratos F3<sup>44</sup>, são típicos destas espécies e linhagens, portanto indicam que os estudos foram negativos quanto à carcinogenicidade induzida pelos glicosídeos de esteviol <sup>32</sup>

### 5.4. Reprodução e desenvolvimento

Diversas pesquisas atestaram a segurança do consumo de glicosídeos de esteviol quanto à reprodução e desenvolvimento. Um estudo avaliou a teratogenicidade de esteviosídeo em ratos, administrando por gavagem doses de 0, 250, 500 e 1000 mg/kg/dia entre os dias 6 e 15 da gestação. O esteviosídeo não causou má-formação fetal e não houve indícios de toxicidade nas mães e na prole <sup>44</sup>.

O efeito da administração de diferentes doses de esteviosídeo até 2,5 g/kg peso/dia no crescimento e reprodução foi investigado em sucessivas gerações de hamsters machos e fêmeas. Nenhuma anormalidade foi encontrada quanto ao crescimento e fertilidade em ambos os sexos. A duração da gestação, o número de fetos e o número de nascimentos não foram diferentes em comparação ao grupo controle. A análise histológica de tecidos do sistema reprodutivo de animais de todas as gerações indicou ausência de anormalidades associadas à ingestão de esteviosídeo <sup>45</sup>.

Curry et al. (2008)<sup>46</sup> administraram rebaudiosídeo A na dieta de ratos Wistar machos e fêmeas em concentrações de 0 (controle) a 25.000 ppm ao longo de duas gerações. O tratamento não foi associado com sinais de toxicidade ou com efeitos adversos sobre o peso corporal e o consumo alimentar. Em ambas as gerações não se observaram quaisquer efeitos sobre o desempenho reprodutivo, a fertilidade, a duração da gestação, o ciclo estral e a

motilidade e concentração do esperma. Com base nas evidências disponíveis, é possível concluir que esteviosídeo e rebaudiosídeo A não oferecem risco à saúde reprodutiva e são seguros durante a gestação e para crianças quando consumidos dentro da IDA <sup>47,32</sup>.

## 5.5. Segurança para pessoas com diabetes

Como parte da avaliação de segurança dos glicosídeos de esteviol pelo JECFA, Barriocanal et al. (2008)<sup>48</sup> realizaram um ensaio clínico aleatorizado duplo-cego controlado com placebo, envolvendo três grupos de pacientes: 1) com diabetes tipo 1; 2) com diabetes tipo 2; e 3) sem diabetes e com pressão arterial normal. Indivíduos em cada grupo foram aleatorizados para receber placebo ou 250 mg/dia de esteviosídeo e todos foram acompanhados durante três meses. O tratamento foi bem tolerado e não exerceu efeito farmacológico sobre a pressão arterial sistólica e diastólica, bem como sobre a glicemia e hemoglobina glicada. Maki et al. (2008)<sup>49</sup> avaliaram os efeitos do consumo crônico de 1000 mg de rebaudiosídeo A durante 16 semanas, em comparação a placebo, em amostra de homens e mulheres de 33 a 75 anos de idade com diabetes tipo 2. Não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto à glicemia de jejum, insulinemia e dosagem de peptídeo C, assim como para a pressão arterial e peso corporal. A ingestão de rebaudiosídeo A foi bem tolerada e não foi associada com maior ocorrência de episódios de hipoglicemia quando comparada ao placebo. Os resultados sugerem que o uso crônico

deste glicosídeo de esteviol não altera a homeostase da glicose ou a pressão arterial em pessoas com diabetes.

Sendo assim, o uso de estévia na alimentação de pessoas com diabetes é seguro e pode contribuir para diminuir a ingestão de calorias e auxiliar no controle da quantidade de carboidratos consumida<sup>47,32,9</sup>. Evidências preliminares sugerem que o benefício dos glicosídeos de esteviol no tratamento do diabetes possa ir além de sua capacidade de conferir sabor doce. Experimentos recentes indicaram que os glicosídeos de esteviol podem promover aumento da captação de glicose por meio da modulação da translocação do transportador de glicose (GLUT) para a membrana celular, pela via PI3K/Akt<sup>50</sup>. Mais estudos são necessários para confirmar este achado.

Com relação a associação dos extratos de esteviol e metabolismo da glicose, os dados mostram uma leve diminuição significativa nos níveis de glicose no sangue de indivíduos saudáveis<sup>51</sup>, hipertensos<sup>52</sup>, obesos<sup>53</sup> e diabéticos não insulino dependentes <sup>54</sup>.

A possível ação de redução da glicose deve-se ao impacto direto dos esteviosídeos sobre a célula beta pancreática para secretar mais insulina e melhorar a glicotoxicidade. O efeito hipoglicêmico também pode ocorrer devido uma maior resposta da primeira fase de secreção da insulina e supressão de glucagon <sup>54</sup>.

Os glicosídeos de esteviol também demonstraram efeitos anti-hipertensivos em pacientes com hipertensão leve, bem como em um estudo multicêntrico na China e pode ser considerado benéfico em hipertensos. <sup>52,55</sup>

## 5.6. Estevia e Ganho de peso

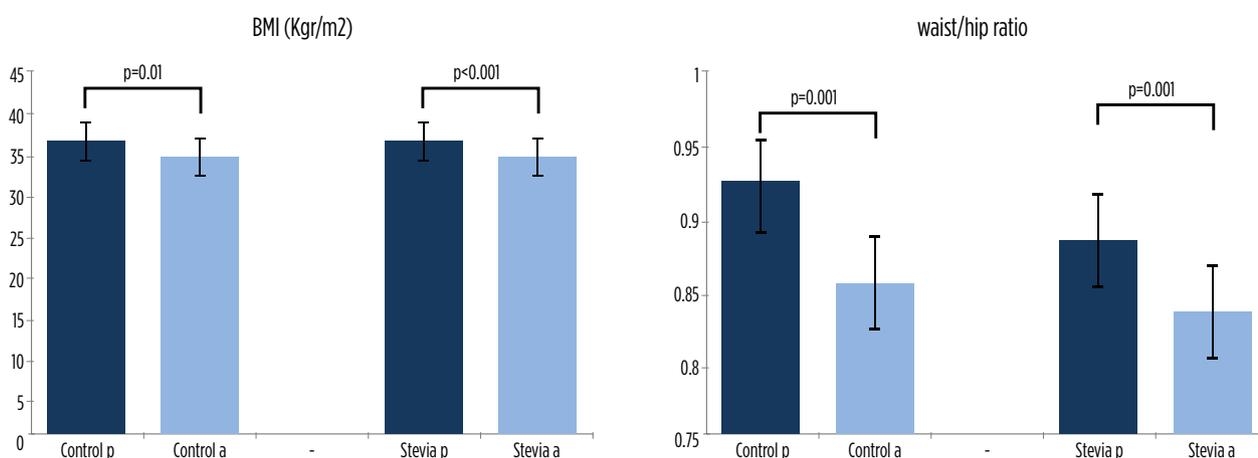
Existem 3 estudos clínicos randomizados que avaliaram o uso de stevia e alteração do peso <sup>56,57,58</sup>. Nenhum deles descreveu uma diferença na mudança de peso corporal entre os grupos de intervenção e controle.

*Hsieh MH et al* <sup>56</sup>, realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em homens e mulheres chineses com idade entre 20 e 75 anos com hipertensão essencial leve (pressão arterial sistólica [PAS] 140-159 mmHg e pressão arterial diastólica [PAD] 90 -99 mm Hg). Os pacientes tomaram cápsulas contendo 500 mg de esteviosídeo em pó ou placebo 3 vezes ao dia durante 2 anos.

Não houve mudanças significativas no índice de massa corporal entre o grupo tratado com esteviosídeo ou placebo.

Outro estudo selecionou 40 pacientes (idade  $47,3 \pm 10,3$  anos) (homens= 14, mulheres= 26) com Síndrome Metabólica (critérios NCEP / ATPIII) que foram distribuídos aleatoriamente para consumir um lanche com stevia (n = 20) quatro vezes por semana (grupo Stevia) ou um doce de sua escolha (n = 20) uma vez por semana (grupo controle) . Todos os pacientes estavam seguindo a mesma dieta de baixa caloria. Pacientes no grupo Stevia apresentaram menor relação cintura quadril (p = 0,001) após 4 meses da intervenção<sup>57</sup>. Conforme ilustram os gráficos abaixo.

Gráfico 3: EFEITO DA STEVIA REBAUDIANA EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA



Outro estudo duplo-cego randomizado avaliou os efeitos hemodinâmicos do consumo durante quatro semanas de 1000mg / dia de rebaudiosídeo A vs. placebo em 100 indivíduos com pressão arterial normal e/ ou baixa. As alterações no peso corporal não diferiram significativamente entre os grupos do rebaudiosídeo A e placebo antes e depois da intervenção<sup>58</sup>.

## 5.7. Stevia e Glândula Tireoide

Os efeitos dos princípios ativos de **Stevia rebaudiana** (SR) sobre parâmetros tireoidianos de ratos machos foram estudados e os resultados mostraram que o grupo tratado com SR não diferiu significativamente do grupo controle os parâmetros dos hormônios tireoidianos <sup>59</sup>.

## 5.8. Stevia e Alterações na Microbiota intestinal

A estévia é um substituto natural e não calórico do açúcar e, recentemente, também foi permitida como aditivo alimentar pela União Européia. A utilização de glicosídeos de esteviol pela microbiota intestinal sugere que eles podem ter potencial efeito prebiótico.

Um estudo *in vitro*, com oito cepas de bifidobactérias e sete cepas de lactobacilos foram testadas quanto à sua capacidade de crescimento na presença de rebaudiosídeo A e glicosídeos de esteviol do adoçante Natusweet M001, originários da erva *Stevia rebaudiana* (Bertoni). Com base na avaliação da densidade bacteriana e dos valores de pH, verificou-se que os lactobacilos e as bifidobactérias testadas foram capazes de utilizar os glicosídeos de esteviol como fonte de carbono. Todas as cepas testadas apresentaram mudança significativamente menor na absorvância ( $P < 0,05$ ) e diminuição do pH do meio de crescimento em comparação com os controles positivos (meio contendo glicose como fonte de carbono ou meio de cultura seletivo MSR). Conclui-se que mais estudos devem ser feitos com objetivo de confirmar o efeito prebiótico.<sup>60</sup>

## 5.9. Alergenicidade

Algumas plantas da família *Asteraceae*, a que pertence a *Stevia*, podem induzir reações de hipersensibilidade por meio do contato com a pele, inalação e ingestão, entre elas crisântemo, girassol, equinácea, camomila e chicória. Devido à taxonomia comum, há questionamento quanto ao possível potencial alergênico da estévia. Dois relatos de caso na literatura indicaram a ocorrência de reações alérgicas supostamente relacionadas à ingestão de estévia. No entanto, estes datam de antes de 2008, quando extratos de glicosídeos de alta pureza foram introduzidos no mercado. Desde então, segundo revisão de Urban et al. (2015)<sup>61</sup>, não houve novos relatos conclusivos na literatura ou em estudos de vigilância realizados pela indústria de alimentos.

Sendo assim, há pouca evidência científica substanciada para justificar que os consumidores sejam alertados sobre a possibilidade de alergia aos extratos de glicosídeos de esteviol de alta pureza ( $\geq 95\%$ ) aprovados pelas agências regulatórias, como o FDA. A possibilidade de reação cruzada entre alérgenos de plantas da família *Asteraceae* e adoçantes à base de estévia é baixa com base nas informações disponíveis atualmente, mas não pode ser completamente excluída sem que mais estudos clínicos sejam realizados (Urban et al., 2015)<sup>61</sup>.

## 5.10. Prevenção de cáries

As cáries dentárias resultam da interação entre a microbiota da cavidade oral, uma alimentação rica em carboidratos fermentáveis e fatores relacionados ao hospedeiro<sup>62</sup>. Um estudo em ratos Sprague-

Dawley verificou que, diferentemente da sacarose, estaviosídeo e rebaudiosídeo A não levam à formação de cáries<sup>63</sup>. Ademais, um potencial efeito protetor contra cáries foi sugerido por Chavarria et al. (2008)<sup>64</sup>, devido a possível ação antibacteriana e diminuição na ingestão de carboidratos fermentáveis.

Brambilla et al. (2014)<sup>65</sup> investigaram o efeito de glicosídeos de esteviol sobre a formação de biofilme de *Streptococcus mutans* em um ensaio in vitro e sobre o pH da placa in vivo. Enquanto a sacarose levou à formação de biofilme e produziu um pH significativamente menor, os glicosídeos de esteviol não afetaram o pH da placa, indicando que estes compostos não promovem o metabolismo acidogênico em bactérias da boca, reiterando seu uso como edulcorante não-cariogênico.

## 5.11. Estevia e crianças

O consumo de adoçantes em crianças tem sido extensamente avaliada por agências reguladoras. Ele é por vezes questionado por duas razões principais: devido a alta demanda energética e de micronutrientes requerida pelas crianças que devem ser suficientes para garantir o seu desenvolvimento e crescimento e porque elas têm maior ingestão de alimentos e bebidas por quilo de peso corporal comparados aos adultos.<sup>66,67</sup>

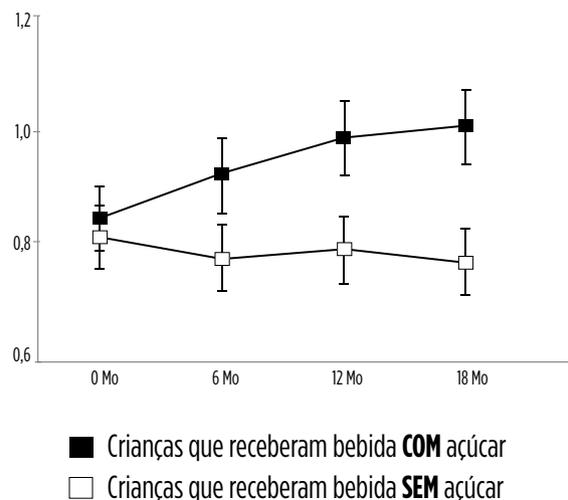
Porém como vimos no item 2 desta monografia, o consumo de açúcar no Brasil é excessivo e uma vez que alto consumo de açúcar está relacionado à obesidade, o uso de adoçantes como substitutos torna-se uma alternativa interessante<sup>68</sup> e importante estratégia a ser utilizada, visando à redução da ingestão calórica,

o que facilita a perda, manutenção e prevenção do ganho de peso corporal<sup>69</sup>,

Tem sido demonstrado na literatura que o consumo de bebidas não açucaradas reduzem o ganho de peso e que o consumo de edulcorantes leva a melhor adesão da dieta<sup>70,73</sup>, podendo ser assim um auxílio no tratamento da obesidade na infância e adolescência.

Katan MB, et al (2016)<sup>74</sup> mostrou que ao substituir diariamente 250 ml de bebida açucarada por bebidas livres de açúcar em crianças, foi observada redução do Índice de Massa Corporal (IMC) após 18 meses, indicando que a redução e a substituição da ingestão de bebidas açucaradas podem ser benéficas para as crianças, especialmente aquelas que apresentam tendência a se tornarem obesas. Foi observado também que crianças que receberam bebidas adoçadas com adoçantes diariamente por 18 meses ganharam menos peso e apresentaram menor acúmulo de gordura corporal quando comparadas àquelas que receberam bebidas açucaradas<sup>75</sup>.

Gráfico 4: O impacto de bebidas com e sem açúcar no aumento do IMC de 239 crianças por 18 meses<sup>74,75</sup>



A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2012)<sup>76</sup> preconiza o uso de adoçantes para crianças obesas com intolerância à glicose e para aquelas com diabetes. A Sociedade afirma que não deve ser realizado uso indiscriminado de adoçantes como ciclamato e sacarina, mencionando o uso de glicosídeos de esteviol como forma de diminuir o consumo dos demais edulcorantes, evitando ultrapassar o limite tolerável de ingestão de cada um deles. Comparativamente com os adultos, as crianças tendem a ingerir uma maior quantidade de adoçantes se fizermos os cálculos por mg/kg/dia. Mas mesmo nas crianças com diabetes, não há risco de ser excedida a IDA.<sup>77,78</sup> Em dezembro de 2002 as agências regulatórias européias estabeleceram vários estudos sobre a ingestão de adoçantes por crianças na Europa e nem mesmo os maiores consumidores chegaram a alcançar a IDA.<sup>79</sup>

Até o presente momento, já se tem evidências científicas suficientes para demonstrar que o consumo de edulcorantes é melhor do que o consumo de açúcar em crianças<sup>80</sup>. Apesar disso, o seu uso deve ser recomendado por nutricionista como uma alternativa dietética ao açúcar, considerando o tipo de adoçante e tratamentos ou estratégias de prevenção da obesidade anteriores ineficazes. É interessante que o seu uso seja associado a outras estratégias de prevenção ou redução do ganho de peso corporal na criança ou adolescente<sup>11</sup>.

## 6. Aplicações

A estabilidade da estévia em um amplo espectro de condições da fabricação de alimentos, incluindo altas temperaturas e longos períodos de armazenamento, permite o seu uso em diferentes produtos, incluindo cereais, barras de cereais, chás, refrigerantes, sucos, geleias, gomas de mascar, sorvetes, iogurtes, bolos, sobremesas, bebidas alcoólicas, entre outros. Além disso, também pode ser utilizado como adoçante de mesa<sup>32,11</sup>.

## 7. Conclusões

Temos uma preferência inata pelo sabor doce, o que torna os alimentos e bebidas doces prazerosos<sup>81</sup>. Ao mesmo tempo, as consequências negativas do consumo excessivo de açúcar são conhecidas, incluindo aumento da ingestão de energia e piora da qualidade da dieta<sup>82</sup>.

Os adoçantes possuem a vantagem de conferir o sabor doce aos alimentos sem fornecer calorias e elevações bruscas na glicemia. Dentre os edulcorantes aprovados para consumo, os glicosídeos de esteviol trazem o benefício adicional de terem origem totalmente natural e têm sua segurança comprovada, inclusive para diabéticos, crianças e gestantes, aliando prazer, sabor e saúde e naturalidade.

# 8. Linea alimentos

## QUEM SOMOS

Somos a maior indústria de alimentação saudável sem açúcar do País. Nossa história começou em 2002, quando trouxemos ao Brasil a sucralose. Em 2016, lançamos o adoçante Stevia 100% em contraposição aos blends disponíveis no mercado que misturam substâncias naturais com artificiais. Nessa mesma linha, em 2018 apresentamos o Xilitol e em 2020, o Eritritol, outros adoçantes 100% naturais.

Hoje, com um portfólio de adoçantes derivado da sucralose, stevia, xilitol e eritritol, a marca assumiu a liderança no segmento de adoçantes e se posicionou no território da alimentação saudável, oferecendo uma linha ampla de alimentos sem açúcar acrescidos de benefícios funcionais como fibras, proteínas, colágeno e reduzidos em ingredientes que trazem algum tipo de prejuízo a saúde, como sódio e gorduras.

Iniciamos em 2020 com 25 categorias regulares: adoçantes com origem em alimentos, achocolatado em pó, barras de proteína, cereal e nuts, biscoito integral, bombom, cappuccino, chá, chocolate, cookies, creme de avelã, doce de leite, gelatina, geleia, granola, leite condensado, mistura para bolo, molhos (ketchup, mostarda, barbecue), pipoca, pudim, shakes e uma linha dedicada ao público infantil, a Linea Kids, com achocolatado UHT, bolinhos integrais e chips naturais. Além de duas categorias sazonais: ovo de páscoa e panettone.



## 9. Referências bibliográficas

1. Drewnowski A: Sensory preferences for sugar and fat in adolescence and in adult life. *Ann NY Acad Sci* (1989); 561:243-250
2. World Health Organization. WHO/FAO Diet Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Disease Specific Recommendations. World Health Organization 2003. Accessed [http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/gsfao\\_introduction.pdf](http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/gsfao_introduction.pdf). May 28, 2018
3. *Diabesity* by Francine R. Kaufman, M.D. 2005 by Francine R. Kaufman, M.D
4. World Health Organization (WHO). *Guideline: Sugars intake for adults and children*. Geneva: World Health Organization; 2015.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Aquisição alimentar domiciliar per capita. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
6. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(21): 1925-32.
7. Johnson RK, Yon BA. Weighing in on added sugars and health. *J Am Diet Assoc* 2010; 110(9): 1296-9.
8. Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD). *Adoçantes: tire suas dúvidas*. Disponível em: <http://www.abras.com.br/cartilhaadoçantes.pdf>. Acesso em 28 maio 2018.
9. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1: S120-43
10. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf> Acesso em 2 de junho de 2018.
11. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112(5): 739-58.
12. Castro AGP, Franco LJ. Caracterização do Consumo de Adoçantes Alternativos e Produtos Dietéticos por Indivíduos Diabéticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(3): 280-287.
13. Raben A, Richelsen B. Artificial sweeteners: a place in the field of functional foods? Focus on obesity and relate metabolic disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15(6): 597-604
14. Maria Maersk, Anita Belza, Hans Stodkilde-Jorgensen, Steffen Ringgaard, Elizaveta Chabanova, Henrik Thomsen, Steen B Pedersen, Arne Astrup, and Bjorn Richelsen. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study1 *Am J Clin Nutr* 2012;95:283-9.
15. Moretto LD. Química do sabor doce. In: Universidade de São Paulo. Faculdade de Ciência Farmacêuticas. Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica. *Tecnologia de alimentos dietéticos: módulo I: edulcorantes*. São Paulo: Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica, 1991. cap.3, p.38-55.
16. <http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2016/07/saiba-como-ler-os-rotulos-de-alimentos-industrializados> Acesso 28 maio de 2018.
17. Mintel International Group Limited. *Stevia and Other Natural Sweeteners*, August 2009.
18. Kennelly, E. A. "Sweet and non-sweet constituents of *Stevia rebaiana*." Douglas Kinghorn. *Stevia: The genus Stevia*. CRC Press, 2002.
19. Goto A, Clemente E. Influência do rebaudiosídeo A na solubilidade e no sabor do esteviosídeo. *Ciênc Tecnol Aliment* 1998; 18(1): 3-6.
20. Koyama E, Kitazawa K, Ohori Y, Izawa O, Kakegawa K, Fujino A, et al. In vitro metabolism of the glycosidic sweeteners, stevia mixture and enzymatically modified stevia in human intestinal microflora. *Food Chem Toxicol* 2003; 41(3): 359-74.
21. Brandle JE, Starratt AN, Gijzen M. *Stevia rebaudiana*: Its agricultural, biological, and chemical properties. *Can J Plant Sci*. 1998; 78: 527-36.
22. Goyal SK, Samsher, Goyal RK. *Stevia (Stevia rebaudiana)* a bio-sweetener: a review. *Int J Food Sci Nutr*. 2010 Feb;61(1):1-10.
23. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112(5): 739-58.
24. Wheeler A, Boileau AC, Winkler PC, Compton JC, Prakash I, Jiang X, et al. Pharmacokinetics of rebaudioside A and

- stevioside after single oral doses in healthy men. *Food Chem Toxicol* 2008; 46 Suppl 7: S54-60.
25. Lemus-Mondaca R, Vega-Gálvez A, Zura-Bravo L, Ah-Hen K. Stevia rebaudiana Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. *Food Chemistry* 2012; 1121-1132.
  26. de Oliveira BH, Packer JF, Chimelli M, de Jesus DA. Enzymatic modification of stevioside by cell-free extract of *Gibberella fujikuroi*. *J Biotechnol* 2007; 131(1): 92-6.
  27. Goyal SK, Samsher, Goyal RK. Stevia (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener: a review. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61(1): 1-10.
  28. Food and Drug Administration (FDA). GRAS assessment of High Purity Steviol Glycosides ( $\geq$  95%) Primarily Consisting of Rebaudioside C. GRAS Expert Panel; 2014.
  29. Salemme RF, Long D, Palmer RK, Brennan FX, Sprous D. Rebaudioside C and its stereoisomers as natural product sweetness enhancers. U.S. Patent Application 20110070172, 2011.
  30. Koyama E, Kitazawa K, Ohori Y, Izawa O, Kakegawa K, Fujino A, et al. In vitro metabolism of the glycosidic sweeteners, stevia mixture and enzymatically modified stevia in human intestinal microflora. *Food Chem Toxicol* 2003; 41(3): 359-74.
  31. Geuns JM, Buyse J, Vankeirsbilck A, Temme EH. Metabolism of stevioside by healthy subjects. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232(1): 164-73.
  32. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal* 2010; 8(4): 1537.
  33. Wheeler A, Boileau AC, Winkler PC, Compton JC, Prakash I, Jiang X, et al. Pharmacokinetics of rebaudioside A and stevioside after single oral doses in healthy men. *Food Chem Toxicol* 2008; 46 Suppl 7: S54-60
  34. Renwick AG. The use of a sweetener substitution method to predict dietary exposures for the intense sweetener rebaudioside A. *Food Chem Toxicol* 2008; 46 Suppl 7: S61-9.
  35. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Estudos internacionais apoiam regulamento de edulcorantes. 2008. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/Microsoft+Word+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+18%2C+de+24+de+mar%C3%A7o+de+2008.pdf/4b266cfd-28bc-4d60-a323-328337bfa70e> Acesso em 30 de maio de 2018
  36. COMPENDIUM OF FOOD ADDITIVE SPECIFICATIONS Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 84th Meeting 2017 pg 50. Acesso em 30 de maio de 2018. <http://www.fao.org/3/a-i8147e.pdf>
  37. Food and Drug Administration (FDA). GRAS assessment of High Purity Steviol Glycosides ( $\geq$  95%) Primarily Consisting of Rebaudioside C. GRAS Expert Panel; 2014
  38. Toskulkao C, Chaturat L, Temcharoen P, Glinsukon T. Acute toxicity of stevioside, a natural sweetener, and its metabolite, steviol, in several animal species. *Drug Chem Toxicol* 1997; 20(1-2): 31-44.
  39. Curry LL, Roberts A. Subchronic toxicity of rebaudioside A. *Food Chem Toxicol* 2008; 46 Suppl 7: S11-20.
  40. Nikiforov AI, Eapen AK. A 90-day oral (dietary) toxicity study of rebaudioside A in Sprague-Dawley rats. *Int J Toxicol* 2008; 27(1): 65-80.
  41. Brusick DJ. A critical review of the genetic toxicity of steviol and steviol glycosides. *Food Chem Toxicol* 2008; 46 Suppl 7: S83-91.
  42. Xili L, Chengjiany B, Eryi X, Reiming S, Yuengming W, Haodong S, Zhiyian H. Chronic oral toxicity and carcinogenicity study of stevioside in rats. *Food Chem Toxicol* 1992; 30(11): 957-65.
  43. Toyoda K, Matsui H, Shoda T, Uneyama C, Takada K, Takahashi M. Assessment of the carcinogenicity of stevioside in F344 rats. *Food Chem Toxicol* 1997; 35(6): 597-603.
  44. Usami M, Sakemi K, Kawashima K, Tsuda M, Ohno Y. Teratogenicity study of stevioside in rats. *Eisei Shikenjo Hokoku* 1995; (113): 31-5.
  45. Yodyingyuad V, Bunyawong S. Effect of stevioside on growth and reproduction. *Hum Reprod* 1991; 6(1): 158-65.
  46. Curry LL, Roberts A, Brown N. Rebaudioside A: two-generation reproductive toxicity study in rats. *Food Chem Toxicol* 2008; 46 Suppl 7: S21-30.
  47. Food and Drug Administration (FDA). Notice to the U.S. Food and Drug Administration (FDA) that the use of Rebaudioside A (Rebaudioside A) derived from *Stevia rebaudiana*, as a Food Ingredient is Generally Recognized as Safe (GRAS). January 15, 2009.

48. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 51(1): 37-41.
49. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, McKenney JM, Farmer MV, et al. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol* 2008; 46 Suppl 7: S47-53.
50. Rizzo B, Zamboni L, Angeloni C, Leoncini E, Dalla Sega FV, Prata C, et al. Steviol glycosides modulate glucose transport in different cell types. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 348169.
51. Curi R, Alvarez M, Bazotte RB, Botion LM, Godoy JL, Bracht A. Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult humans. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 1986;19(6):771-4.[PubMed]
52. Ferri LAF, Alves-Do-Prado W, Yamada SS, Gazola S, Batista MR, Bazotte RB. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. *Phytother Res*. 2006;20(9):732-736. doi: 10.1002/ptr.1944. [PubMed] [Cross Ref]
53. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*. 2010;55(1):37-43. doi: 10.1016/j.appet.2010.03.009 ;
54. Ritu M, Nandini J. Nutritional composition of *Stevia Rebaudiana*, a sweet herb, and its hypoglycaemic and hypolipidaemic effect on patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Sci Food Agric*. 2016;96:4231-4234. doi: 10.1002/jsfa.7627
55. Chan P, Tomlinson B, Chen YJ, Liu JC, Hsieh MH, Cheng JT. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50:215-20. [PMC free article] [PubMed]
56. Hsieh MH, Chan P, Sue YM, Liu JC, Liang TH, Huang TY, Tomlinson B, Chow MS, Kao PF, Chen YJ. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2003 Nov; 25(11):2797-808
57. Kassi EN, Landis G, Pavlaki A, Lambrou G, Mantzou E, Androulakis I, Giannakou A, Papanikolaou E, Chrousos GP. Long-term effects of *stevia rebaudiana* on glucose and lipid profile, adipocytokines, markers of inflammation and oxidation status in patients with metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2016;
58. Maki KC, Curry LL, Carakostas MC, Tarka SM, Reeves MS, Farmer MV, McKenney JM, Toth PD, Schwartz SL, Lubin BC, Dicklin MR, Boileau AC, Bisognano. The hemodynamic effects of rebaudioside A in healthy adults with normal and low-normal blood pressure. *JDFood Chem Toxicol*. 2008 Jul; 46 Suppl7():S40-6
59. Oliveira-Filho RM, Uehara OA, Minetti CA, Valle LB. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni in rats: endocrine effects. *Gen Pharmacol*. 1989;20(2):187-91. PubMed PMID: 2785472
60. Kunová G, Rada V, Vidallac A, Lisova I. Utilisation of steviol glycosides from *Stevia rebaudiana* (Bertoni) by lactobacilli and bifidobacteria in in vitro conditions. *Folia Microbiol (Praha)*. 2014 May;59(3):251-5.
61. Urban JD, Carakostas MC, Taylor SL. Steviol glycoside safety: are highly purified steviol glycoside sweeteners food allergens? *Food Chem Toxicol* 2015; 75: 71-8.
62. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet* 2007; 369: 51-59.
63. Das S, Das AK, Murphy RA, Punwani IC, Nasution MP, Kinghorn AD. Evaluation of the cariogenic potential of the intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside A. *Caries Res* 1992; 26(5): 363-6.
64. Chavarria N, Gamboa FO, Escribano S, Vitery R. Inhibitory activity of *Stevia rebaudiana* against *Lactobacillus acidophilus* and *Streptococcus mutans* (abstract 107). *Caries Res* 2008; 42: 122.
65. Brambilla E, Cagetti MG, Ionescu A, Campus G, Lingström P. An in vitro and in vivo comparison of the effect of *Stevia rebaudiana* extracts on different caries-related variables: a randomized controlled trial pilot study. *Caries Res* 2014; 48(1): 19-23.
66. Whitehouse CR, Boullata J, McCauley LA. The potential toxicity of artificial sweeteners. *AAOHN J*. 2008;56:251-9. [PubMed]
67. Renwick AG. The intake of intense sweeteners - An update review. *Food Addit Contam*. 2006;23:327-38. [PubMed]
68. Fitch C, Keim KS "Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners," *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, vol. 112, no.5, pp. 739-758, 2012.
69. Aguero SD, Davila LA, Contreras CA, Gomez DR, Costa JA. Noncaloric Sweeteners in Children: A Controversial

Theme. BioMed Research International, 2018.

70. J. C. de Ruyter, M. R. Olthof, J. C. Seidell, and M. B. Katan, "A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children," *The New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 15, pp. 1397-1406, 2012.
71. P. E. Miller and V. Perez, "Low-calorie sweeteners and body weight and composition: A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 100, no. 3, pp. 765-777, 2014.
72. G. K. W. Frank, T. A. Oberndorfer, A. N. Simmons et al., "Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener," *NeuroImage*, vol. 39, no. 4, pp. 1559-1569, 2008.
73. C. L. Williams, B. A. Strobino, and J. Brotanek, "Weight control among obese adolescents: A pilot study," *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, vol. 58, no. 3, pp. 217-230, 2007.
74. Katan MB, Ruyter JC, Kuijper LDJ, Chow CC, Hall KD, Olthof MR, "Impact of masked replacement of sugar-sweetened with sugar-free beverages on body weight increases with initial bmi: Secondary analysis of data from a 18 month double-blind trial in children," *PLoS ONE*, vol. 11, no. 7, Article ID e0159771, 2016.
75. J. C. de Ruyter, M. R. Olthof, J. C. Seidell, and M. B. Katan, "A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children," *The New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 15, pp. 1397-1406, 2012
76. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). *Obesidade na infância e adolescência - Manual de Orientação*. 2ª Ed. São Paulo: SBP; 2012.
77. Renwic kAG, Intake of low calories sweeteners. *World Rev. Nutr. Diet.* (1999), 85:178-200
78. Renwic kAG, Intake of low calories sweeteners - an update review. *Food Addit Contam* (2006), 23:327-38
79. Opinion Of the Scientific Committee on food: Update on the Safety of aspartame, SFC/CS/ADD/EDUL/222 Final, 10 dezember 2002.
80. Aguero SD, Davila LA, Contreras CA, Gomez DR, Costa JA. *Noncaloric Sweeteners in Children: A Controversial Theme*. BioMed Research International, 2018.
81. Drewnowski A. Taste preferences and food intake. *Annu Rev Nutr* 1997; 17: 237-53.
82. Johnson & Yo, 2010 Johnson RK, Yon BA. Weighing in on Added Sugars and Health. *J Am Diet Assoc* 2010; 110(9): 1296-1299.



100%<sup>\*\*</sup>  
STEVIA



*Minha escolha natural\*\**

 LineaAlimentos

 lineaalimentos

[www.lineaalimentos.com.br](http://www.lineaalimentos.com.br)

**SAC**

0800 722 7546

[www.lineaalimentos.com.br](http://www.lineaalimentos.com.br)

[sac@lineaalimentos.com.br](mailto:sac@lineaalimentos.com.br)