

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS E TOXICOLÓGICAS DO ASPARTAME

Alice Sousa Bequiman¹, Ana Maria Sousa da Conceição¹, Anderson José Gonzaga Lemos²

RESUMO

Introdução: A utilização de edulcorantes vem ganhando cada vez mais adeptos em todo o mundo, devido ao fato destas substâncias apresentarem caracteristicamente um sabor doce, tendo, no entanto, conteúdo calórico insignificante. Estudos sugerem que o aspartame, é potencialmente nocivo à saúde, estando vinculado com o desencadeamento de diversas doenças. **Objetivo:** Apresentar uma revisão sistemática acerca das principais características bioquímicas e toxicológicas do aspartame, recentemente relatadas na literatura científica. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão da literatura, norteado pelo questionamento: “Quais efeitos toxicológicos o aspartame pode causar ao organismo humano?”, realizado por meio de produções nacionais e internacionais, publicadas no período de 2010 a 2019, utilizando as bases de dados SCIELO, Sciencedirect e repositórios de teses e dissertações de universidades. **Discussão teórica:** Atualmente, o aspartame, um dipeptídeo metilado formado pela combinação dos aminoácidos ácido aspártico e fenilalanina, tem sido utilizado em diversos produtos alimentícios. Vários dados experimentais sugerem certo nível de citotoxicidade ao organismo humano, os quais podem estar associados a inúmeras complicações, desde alterações metabólicas, efeitos genotóxicos a disfunções neurológicas. **Considerações finais:** Discussões a respeito da segurança do aspartame devem ser abordadas com maior clareza de informações, tendo em vista a conscientização do público geral no que se refere ao consumo de aditivos alimentares disponíveis no mercado.

Palavras-chave: Aspartame. Toxicologia. Doenças neurológicas. Doenças metabólicas.

ABSTRACT

Introduction: The use of sweeteners is gaining more and more adherents around the world, due to the fact that these substances characteristically have a sweet taste, but with insignificant caloric content. Studies suggest that aspartame is potentially harmful to health and is linked to the onset of various diseases. **Objective:** To present a systematic review of the main biochemical and toxicological characteristics of aspartame recently reported in the scientific literature. **Methodology:** Refers to a literature review study guided by the question: “What toxicological effects can aspartame ingestion cause to the human organism?”, Conducted through national and international productions, published from 2010 to 2019, using the databases SCIELO, Sciencedirect and Repositories of theses and dissertations of Federal Universities. **Theoretical discussion:** Aspartame, methylated dipeptide formed by the combination of amino acids aspartic acid and suggest a certain level of cytotoxicity to the human organism, which may be associated with numerous complications, from metabolic changes, genotoxic effects to neurological dysfunctions. **Final considerations:** Discussions on the safety of aspartame should be addressed more clearly with a view to raising public awareness of the use of commercially available food additives.

Keywords: Aspartame. Toxicology. Neurological diseases. Metabolic diseases.

¹Acadêmicas do curso de bacharelado em Biomedicina, Instituto Educacional Santa Catarina – IESC/FAG. Guarai -Tocantins. E-mail: bequiman75@gmail.com, annamariasousa.ya@hotmail.com.

² Biomédico, mestre em genética e bioquímica, professor do IESC/FAG. E-mail: anderson.lemos@iescfag.edu.br

INTRODUÇÃO

Edulcorantes são aditivos alimentares naturais ou sintéticos de baixo ou inexistente valor calórico, com poder adoçante superior ao da sacarose¹. Diante do atual perfil de sobrepesos e obesos da população mundial, a utilização de edulcorantes se torna cada vez mais presente, para aqueles que necessitam reduzir o consumo calórico para diminuição de massa corporal ou controle de doenças como diabetes mellitus e dislipidemias².

Dentre os diversos edulcorantes disponíveis no mercado, está o aspartame, um dipeptídeo metilado formado pela combinação dos aminoácidos ácido aspártico e fenilalanina, que possui poder adoçante 200 vezes mais intenso que a sacarose e por isso tem sido utilizado em mais de 6000 produtos, como refrigerantes, sucos de frutas, chicletes, doces, sobremesas e alguns produtos farmacêuticos, como vitaminas e pastilhas³.

A descoberta do aspartame ocorreu em 1965, pelo americano James Schlatter enquanto pesquisava um medicamento para o tratamento de úlceras gástricas. Ao misturar soluções contendo aminoácidos e peptídeos, o pesquisador derramou o complexo sob um caderno, e quando umedeceu os dedos para folhear as páginas, sentiu um intenso sabor doce. Posteriormente, o composto responsável pelo sabor característico foi identificado e nomeado como N-L-aspartil-L-fenilalanina-1-metil éster com base em sua estrutura química, mas ficou conhecido como aspartame⁴.

O aspartame foi liberado para consumo em 1981 pela Food and Drug Administration (FDA), órgão responsável pelo controle de alimentos e medicamentos nos Estados Unidos. Em 1983 foi aprovado para uso em bebidas e em 1996 em diversos produtos alimentícios⁵.

No Brasil, durante quinze anos (1973 a 1988), a legislação vigente, restringiu a comercialização livre de adoçantes artificiais e outros produtos dietéticos a venda em farmácias. A partir da Resolução CNS/MS nº 04, de 24 de novembro de 1988, o uso de adoçantes artificiais foi autorizado para utilização em diversos alimentos e bebidas⁶. Entretanto, desde a sua aprovação, o aspartame tem sido alvo de inúmeros questionamentos com relação a toxicidade de seus produtos de degradação metabólica. Estudos associam a ingestão do edulcorante a efeitos colaterais neuropsíquicos, como dores de cabeça, acidente vascular cerebral (AVC), alterações comportamentais e disfunções cognitivas⁷.

O consumo do edulcorante também já foi relacionado com o desenvolvimento de tumores em diversos órgãos, síndrome metabólica, hipoglicemia e estresse oxidativo em órgãos como cérebro, fígado, rins e pele^{8,9}.

A inserção do aspartame no mercado foi demorada devido aos resultados de pesquisas realizadas com animais, sugerindo sua toxicidade, causando disfunções cerebrais e neuroendócrinas quando usado em doses elevadas e por um longo período de tempo^{10,3}.

O público é constantemente instigado pelos meios de comunicação a substituir a sacarose por adoçantes artificiais, visando a adoção de um estilo de vida mais saudável¹⁰, pois a ideia de uma dieta saudável, frequentemente remete a adoção de práticas restritivas, como o consumo de produtos diet e light ou suplementos e complexos nutricionais. Raramente questiona-se a qualidade ou eficácia desses produtos para emagrecer e prevenir doenças. Além disso, a mídia e muitos especialistas ignoram os efeitos toxicológicos do aspartame e seus impactos a saúde humana¹¹.

Diante desta problemática convém questionar: Quais efeitos toxicológicos o aspartame pode causar ao organismo humano?

Considerando as possíveis reações adversas, o estudo dos edulcorantes utilizados na composição de alimentos e medicamentos torna-se importante, uma vez que seu consumo é crescente, e há carência de informações sobre o perfil e características bioquímicas de tais substâncias em diferentes concentrações¹². Uma reflexão crítica e coerente se faz necessária,

levando em conta o conhecimento existente na literatura científica sobre o aspartame, cujos efeitos no organismo humano são ainda controversos³.

Perante o exposto, o presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo bibliográfico a respeito das características bioquímicas e toxicológicas do aspartame, recentemente descritas e evidenciadas na literatura científica, e teve como objetivos específicos avaliar os possíveis impactos a saúde e analisar os resultados de testes toxicológicos disponíveis na literatura.

METODOLOGIA

Consiste em um estudo de revisão de literatura narrativo, descritivo, com abordagem qualitativa, norteado pelo questionamento: "Quais efeitos toxicológicos o aspartame pode causar ao organismo humano?". Foi realizada por meio de produções científicas nacionais e internacionais, publicadas no período de 2010 a 2019. A busca das produções ocorreu no período de agosto a outubro de 2019 através das bases de dados Scielo, Sciencedirect e repositórios de teses e dissertações de universidades.

Para realização da pesquisa foram empregados os descritores: bioquímica do aspartame, toxicologia do aspartame, metabolismo do aspartame; e os correspondentes termos em inglês, aspartame biochemistry, aspartame toxicology, aspartame metabolism e as correspondentes em espanhol, bioquímica del aspartamo, toxicología del aspartamo, metabolismo del aspartamo.

Como critério de inclusão, foram selecionados artigos, dissertações e teses, em português, espanhol e inglês, publicadas no período de 2010 a 2019. A triagem inicial foi feita através da análise dos títulos e dos resumos para classificar os estudos de maior compatibilidade com o tema que se desejava abordar.

Após a seleção foi realizada uma leitura crítica para determinar quais seriam relevantes na construção desta revisão, contribuindo para o alcance dos objetivos gerais e específicos. Foram pré-selecionados 90 publicações, destas, 67 foram utilizados para compor a pesquisa.

Os artigos selecionados foram classificados e organizados conforme a base de dados, autor principal e ano que foram publicados. Após a leitura detalhada dos textos foi possível realizar interpretações para estruturação e geração deste estudo de revisão.

REVISÃO DE LITERATURA

Edulcorantes

Edulcorantes constituem um grupo de substâncias orgânicas, não-glicídicas, utilizadas na substituição da sacarose por conferirem sabor doce aos alimentos, resultando na ausência de calorias ou em valores mínimos. Os adoçantes comerciais são regulamentados na Portaria 29, de 13 de janeiro de 1998, da Secretaria de Vigilância Sanitária, e são indicados para pessoas portadoras de intolerância à ingestão de dissacarídeos ou que não conseguem metabolizar corretamente carboidratos¹³.

Podem ser classificados como edulcorantes nutritivos, que conferem valor calórico aos alimentos, incluindo a sacarose, frutose, dextrose, lactose e xarope de milho; e os não nutritivos que fornecem pouca ou nenhuma caloria e são obtidos através de reações químicas a partir de produtos naturais ou não. Entre os edulcorantes não nutritivos estão a sacarina, ciclamato, acesulfame K, sucralose esteviosídeos e aspartame¹⁴.

Os não-nutritivos oferecem muitas vantagens a indústria alimentar, como durabilidade, boa aparência e textura aos produtos. São largamente utilizados em refrigerantes, pastilhas, gelatinas, compotas, gomas, iogurtes e sobremesas. Sua aplicação, porém, não se limita aos fabricantes de alimentos e bebidas, uma vez que é frequentemente utilizado pela indústria

farmacêutica para o aumento da palatabilidade dos fármacos e pelo público geral que busca adoção de hábitos mais saudáveis¹⁵.

Outra vantagem do consumo de edulcorantes não nutritivos é a possibilidade de reduzir a incidência de cáries, visto que, não são fonte de nutrientes para os microrganismos presentes na boca. Há, entretanto, desvantagem palatável, pois alguns tendem a ter sabores residuais indesejáveis¹⁶.

Os limites máximos para a aplicação de edulcorantes nos alimentos devem atender a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 18, de 24 de março de 2008. Segundo a respectiva RDC, os edulcorantes permitidos para uso no Brasil são: manitol, isomaltiol, maltitol, esteviosídeos, lactitol, xilitol e eritritol, classificados como naturais, e acessulfame de potássio (acessulfame K), ciclamato de sódio, sacarina, sucralose, taumatina, neotame e aspartame, classificados como artificiais¹⁷.

A procura por adoçantes naturais vem aumentando em todo o mundo, devido as repercussões negativas dos edulcorantes artificiais a saúde humana, relatada em muitos estudos¹⁸.

Propriedades físico-químicas do aspartame e legislação vigente

O aspartame (N-L-aspartil-L-fenilalanina-1-metil éster), cuja estrutura química é representada na figura 1, é composto por dois aminoácidos, a fenilalanina e o ácido aspártico, ligados a um éster de metila. É caracterizado como um pó esbranquiçado e inodoro. Seu peso molecular é de 294.31 g/mol e sua fórmula molecular $C_{14}H_{18}N_2O_5$ ¹⁹.

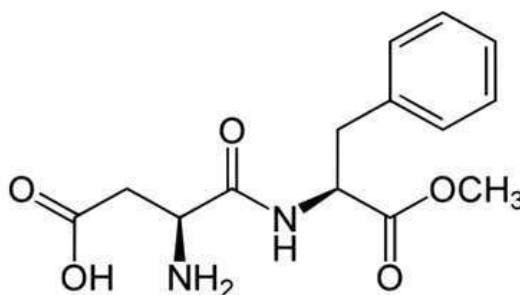


Figura 1: Estrutura química do Aspartame, N-L-aspartil-L-fenilalanina-1-metil éster.

Fonte: Adaptado de Villegas e Flores, 2014.

Por se tratar de uma substância sintética, existe uma preocupação por parte dos órgãos competentes, com seus impactos à saúde populacional. Organizações como a FDA estabeleceram o valor da ingestão diária aceitável (IDA) do aspartame em 50mg/kg de peso corporal/dia nos Estados Unidos. A Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) e The Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) estabeleceram o valor limite para a IDA de 40mg/kg por peso corporal/dia, na Europa e no Brasil⁶.

O aspartame é usado legalmente nas indústrias brasileiras, sob a portaria SVS/MS nº 540, de 27 de outubro de 1997. O ácido aspártico é utilizado em diversos produtos lácteos com baixo teor de lipídeos, iogurtes light e em frutas enlatadas, barras de cereais, entre outros. A fenilalanina, é encontrada em alimentos proteicos como ovos, leite, nozes e carne bovina^{4,20}.

A Resolução - RDC nº 24, 15 de fevereiro de 2005, estabelece o uso do aspartame no limite de 0,6 g/100g para suplementos vitamínicos e minerais. O edulcorante também tem seu uso autorizado para realce de sabor em gomas de mascar, limite de 0,25 g/100 g, Resolução nº 387/1999 e Resolução - RDC nº 1/2001; cremes vegetais e margarinas, limite de 0,075 g/ 100g, Resolução - RDC nº 23/2005; e bebidas à base de soja prontas para o consumo, limite de 0,03 g/100 g, Resolução - RDC nº 25/2005²¹.

De acordo com legislação europeia e nacional, diretiva 94/35, e decreto de lei 394/98, os edulcorantes não devem ser utilizados em alimentos destinados a crianças e lactantes, devido a presença de substâncias tóxicas que venham a interferir na formação de órgãos e absorção de nutrientes²².

O descumprimento destas resoluções acarreta infrações sanitárias sujeito a penalidades, e visa o regulamento técnico quanto ao uso de aditivos alimentares, para minimização de riscos à saúde humana. Sendo assim, as indústrias buscam apresentar técnicas que garantam a conservação e rótulos que identifiquem a presença de substâncias, como o aspartame. Todavia, por conter substâncias químicas em sua composição, é necessário garantir a segurança, rotulando a quantidade correta a se consumir, em vista de desencadear reações adversas²³.

Conforme a Portaria 29, de 13 de janeiro de 1998, alimentos que contem aspartame devem exibir no rótulo a informação: “Contém fenilalanina”, pois um pequeno grupo de indivíduos é portador da doença fenilcetonúria, causada por um erro genético no metabolismo, devido à ausência ou deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase, que converte fenilalanina em tirosina. O excesso de fenilalanina não metabolizado é convertido em ácido fenilpirúvico que inibe as vias metabólicas responsáveis pela produção de lipídios importantes na constituição da bainha de mielina, o que compromete gravemente o desenvolvimento neurológico do indivíduo²⁴.

Metabolismo do Aspartame

A bioquímica do aspartame permite hidrólise, o que possibilita outras reações químicas e de degradação microbiana²⁵. Quando absorvido é completamente hidrolisado no intestino delgado por ação de esterases e peptidases formando o dipeptídeo aspartilfenilalanina e metanol. O dipeptídeo é então metabolizado nas células da mucosa intestinal, nos aminoácidos ácido aspártico e fenilalanina^{1,26}, como representado na figura a seguir.

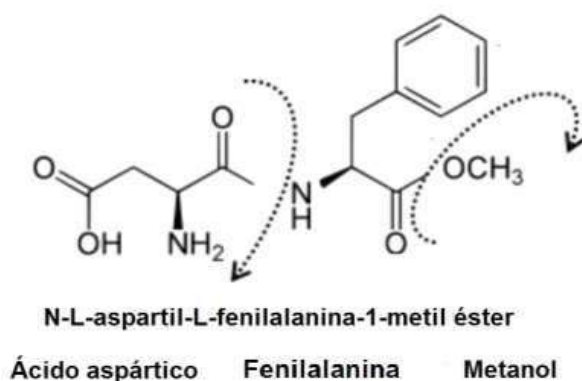


Figura 2: Representação da molécula de aspartame e seus produtos de metabolização. **Fonte:** Adaptado de Finamor, 2015.

Para cada molécula de aspartame, uma molécula de cada constituinte é produzida. Após a absorção, a fenilalanina é convertida principalmente em tirosina, o ácido aspártico em alanina e o metanol, em formaldeído e então em ácido fórmico²¹.

A metabolização destes compostos quando adquiridos na ingestão do edulcorante, não difere da adquirida individualmente em alimentos como leite, carne e frutas. Sua contribuição para ingestão diária total é reduzida, fornecem 4kcal.g, dessa forma geram caloria, mas devido à intensa doçura, pequenas quantidades são adicionadas aos alimentos e a energia derivada é considerada irrelevante²⁵.

Toxicidade do Aspartame

Estresse Oxidativo

Embora a utilização do aspartame em diversos alimentos e bebidas tenha sido aprovada, inúmeros relatos alertam sobre a toxicidade de seus produtos de degradação. Estudos sugerem que a fenilalanina, o ácido aspártico e o metanol causem perturbação no equilíbrio redox do organismo, provocando um estado de estresse oxidativo o qual está vinculado a diferentes danos em órgãos e tecidos, sendo o metanol apontado como o mais tóxico entre os produtos de degradação do aspartame²⁷.

O metanol é metabolizado por diferentes vias, principalmente pelas vias enzimáticas da álcool desidrogenase, catalase e enzimas microssomais oxidativas. Uma vez que formado, o metanol circula pela corrente sanguínea por até 24 horas e em quantidade significativa vem sendo apontado como o responsável pelo estresse oxidativo relacionado a ingestão de aspartame^{28,29}. O formaldeído, gerado a partir do metanol por ação da álcool desidrogenase, pode induzir um incremento na produção de espécies reativas de oxigênio induzindo a morte celular³⁰.

O formaldeído é posteriormente convertido em ácido fórmico, com formação simultânea de ânion de superóxido e peróxido de hidrogênio, espécies oxidativas que podem causar lesão celular. Desta forma, a presença de metanol causa um aumento da proliferação microssomal associada a danos mitocondriais, resultando no aumento de espécies químicas reativas^{31,32}.

Além de serem responsáveis pela respiração celular as mitocôndrias também são as principais geradoras de radicais livres em humanos, uma vez que utilizam grande quantidade de oxigênio no processo de respiração celular. Estudos demonstram que o envelhecimento e destruição celular estão relacionados com a redução da integridade funcional das mitocôndrias³³.

O estresse oxidativo ocorre quando a formação de espécies reativas de oxigênio excede a capacidade de defesa oxidante e de reparo do organismo, tendo como consequência o aumento de danos em biomoléculas como ácido desoxirribonucleico (DNA), lipídios, proteínas, entre outras. Quando esses danos não são reparados prejudicam a funcionalidade da célula tendo como efeito morte por apoptose ou necrose³⁴.

Todos os tecidos humanos sofrem lesões oxidativas, porém, o sistema nervoso central é especialmente sensível. O estresse oxidativo tem sido considerado um importante fator na patogênese de diversas doenças, inclusive as neurodegenerativas³⁵. O aumento do nível de metanol pode provocar mudanças nos níveis de neurotransmissores, como as catecolaminas dopamina, norepinefrina e epinefrina²⁷.

Estudo realizado por Ashok (2015)³¹ em modelos experimentais, demonstra que o metanol possui efeito danoso no cérebro caracterizado pela alteração na atividade locomotora e no nível de ansiedade após administração crônica de aspartame em ratos. Desta forma, a utilização de aspartame a longo prazo pode estar associada com o aumento da suscetibilidade a doenças psicossomáticas. Além disso, a exposição ao edulcorante nos modelos experimentais causou maior produção de radicais livres e maior dano oxidativo nas proteínas do tecido nervoso, que desempenham papel significativo na morte neural apoptótica³².

Após experimentos realizados com ratos albinos wistar sob ingestão diária de 40mg/kg de aspartame durante 90 dias, foi observado o aumento do nível de corticosterona e aumento da peroxidação lipídica, que induziu níveis de estresse químico e geração de radicais livres no soro, resultando na variação do nível de citocinas e alterando a função imunológica. O metanol, é o metabólito responsável por acarretar tais alterações³⁶.

Horio et. al. (2014),³⁷ investigaram os efeitos do aspartame na apoptose, através de um sistema celular PC12 (feocromocitoma de ratos), e observaram ação indutora, com aumento da expressão de caspases 8 e 9 e citocromo c. Conforme os autores a liberação do citocromo c das

mitocôndrias para o citoplasma, induz a expressão da caspase 9, esse aumento desencadeou a apoptose, constatando que o aspartame pode causar múltiplos efeitos nas células.

Abdel-Salam et. al. (2012),³⁸ relataram que a administração isolada de aspartame na presença de reação inflamatória sistêmica leve, aumenta o estresse oxidativo e a inflamação no cérebro.

No estudo do efeito do estresse oxidativo do aspartame e do metanol em cultura de fibroblastos humanos, foi observado que o edulcorante, nas concentrações de 1,58 a 12,64 µg/mL, e o metanol, na concentração de 16%, causaram uma diminuição de aproximadamente 30% na viabilidade celular de fibroblastos humanos. As células tratadas por 48 h com 1% de metanol ou aspartame na concentração de 0,79 µg/mL apresentaram uma tendência de diminuição na atividade da catalase e de aumento nos produtos da peroxidação lipídica²⁷.

No estudo de Finamor (2015),³⁹ a administração de 40mg/kg de aspartame em ratos durante 45 dias induziu estresse oxidativo no cérebro inteiro e nos tecidos hepático e renal. Abhilash et. al. (2011),⁴⁰ observaram em seu trabalho que a intoxicação por metanol pode causar lesões hepatocelulares e alterações no equilíbrio redox do fígado.

Em estudos realizados com camundongos após a ingestão de aspartame, foi observado o desenvolvimento de disfunções mitocondriais, como diminuição da respiração e diminuição da piruvato desidrogenase, a partir dos 3 meses de idade, assim como estresse oxidativo, resultando no aumento da produção de peróxido de hidrogênio e peroxidação lipídica³⁴.

Segundo Saurders et. al. (2010),⁴¹ após a oxidação do metanol em ácido fórmico e alta concentração deste no organismo, o equivalente de 200 a 500mg/kg é ocasionada acidose metabólica e lesões oculares.

Ibrahim et. al. (2015),⁴² apontaram o consumo de aspartame na dose de 50,4 mg/kg de peso corporal como causa de estresse oxidativo e apoptose no rim, por formação de radicais livres.

No estudo de Mourad (2011),⁹ ratos albinos machos foram submetidos a ingestão diária de 40 mg/kg de massa corpórea durante 2, 4 e 6 semanas. Foi observado o efeito do estresse oxidativo no fígado e nos rins dos roedores e sugerido que o metanol tenha aumentado a formação de malondialdeído, o que é acompanhado de uma diminuição da glutatona reduzida do sistema antioxidante.

Em ensaio com ratos, o tratamento com aspartame foi apontado como responsável pelo estresse oxidativo em órgãos como baço, timo, linfonodos, ossos e medula óssea. A produção de radicais livres nesses órgãos poderia contribuir para a baixa imunidade propiciando o surgimento de infecções⁴³.

Em casos de fibromialgia, o consumo de aspartame deve ser evitado, devido aos efeitos tóxicos que são desencadeados por alguns receptores, como a N-metil D-aspartato (NMDA) causando um aumento do estresse oxidativo⁴⁴.

Santos (2016),³² mostra que o tratamento com aspartame na dose de 40mg/kg/dia durante 30 dias induziu ganho de peso corporal, promoveu diminuição na elasticidade da pele, diminuição de colágeno e alteração no sistema antioxidante da pele.

Alterações no Sistema Nervoso Central

Evidências sugerem possíveis efeitos colaterais neurológicos e comportamentais causados pelos componentes metabólicos do aspartame²⁶.

A fenilalanina é metabolizada pela enzima fenilalanina hidroxilase em tirosina, um aminoácido precursor para substâncias como pigmentos, hormônios e neurotransmissores²⁴. Quando a hidroxilação para tirosina é impedida, a fenilalanina se acumula podendo ser

transaminada com o piruvato gerando o metabólito fenilpiruvato que consiste em uma fenilcetona. Além disso, ocorre a diminuição da tirosina⁴⁵.

Uma vez que a tirosina é precursora da família das catecolaminas, incluindo a dopamina, epinefrina e norepinefrina, sugere-se que sintomas como dores de cabeça, tonturas e insônia, estejam associados aos efeitos da fenilalanina sobre funções cerebrais³⁹. A capacidade de aprendizagem e o funcionamento emocional também são comprometidos, incluindo comportamento impulsivo, falta de paciência, diminuição da atividade locomotora, coordenação neuromuscular, alterações de humor e depressão, possíveis efeitos colaterais nas concentrações cerebrais regionais das catecolaminas⁴³.

Em um estudo realizado com 40 universitários com depressão pela US national institutes of Health, após 20 dias de consumo de aspartame, notou-se em 13 dos 40 universitários depressivos a presença de reações adversas como mal humor, perda de peso, dores de cabeça e diminuição da cognição^{46,47}.

Após a ingestão de aspartame o nível sérico da fenilalanina eleva-se 62% e compartilha com outros aminoácidos como triptofano e tirosina, o mesmo transporte ativo para o cérebro. O aumento de um desses compostos pode diminuir o transporte dos demais comprometendo a síntese de neurotransmissores⁴⁸.

A acetilcolinesterase é a enzima responsável por hidrolisar o neurotransmissor nas sinapses colinérgicas. Nestas sinapses a acetilcolina atua transmitindo a mensagem de um neurônio a outro. As sinapses colinérgicas estão amplamente distribuídas no sistema nervoso central e periférico, sendo importante para a manutenção de inúmeras funções fisiológicas humanas⁴⁹.

Componentes do aspartame podem atuar na enzima acetilcolinesterase do córtex frontal que catalisa a hidrólise do neurotransmissor acetilcolina. Essa reação é essencial para que o neurônio colinérgico retorne ao seu estado de repouso após ativação, evitando ação excessiva do neurotransmissor⁵⁰. Doses altas de aspartame diminuem a atividade da enzima resultando em superestimulação neural e consequente debilidade e cansaço. Esta constatação sugere que sintomas colinérgicos como salivação aumentada, lacrimejamento, miose, diaforese, rubor, rinite e hipersensibilidade intestinal, estejam relacionados a doses de aspartame de 30 a 40 mg/kg para humanos⁵¹.

Na análise dos parâmetros sanguíneos, aspectos bioquímicos e neurocomportamentais de camundongos machos, após tratamento individual e combinado de aspartame e glutamato monossódico, foi observado diminuição da atividade da enzima acetilcolinesterase, além da redução da contagem de hemácias, leucócitos, plaquetas, volume celular, concentração de hemoglobina e hormônio testosterona⁵².

Nos mamíferos o ácido aspártico é degradado a oxaloacetato, metabólito predecessor para a síntese do aspartato. O aspartato atua como precursor comum em duas vias metabólicas. A primeira conduz a síntese dos aminoácidos aspargina, e a segunda conduz a síntese de lisina, treonina, metionina e isoleucina⁵³.

O ácido aspártico causa abertura de canais iônicos e é inativado pela sua reabsorção na membrana pré-sináptica, levando ao aumento da despolarização da membrana pré-sináptica, gerando um par de neurotransmissores excitatório/inibitório na medula espinhal, ao mesmo tempo que o glutamato e GABA (ácido gama-aminobutírico) formam outro par no cérebro. Por este mecanismo o ácido aspártico altera a concentração de neurotransmissores que em excesso podem causar prejuízos à saúde como cefaleia, convulsão, déficit de atenção, alterações de humor, alucinações e neurotoxicidade¹⁵.

Magalhães (2017)⁵⁰, concluiu que a ingestão precoce de aspartame causa prejuízos ao cérebro em desenvolvimento, a níveis comportamentais e eletrofisiológicos cerebrais, um alerta para o consumo por lactantes e crianças nos primeiros anos de vida.

O aspartame não é recomendado em casos de fenilcetonúria, pois foram submetidos exames que evidenciaram o aumento de risco de doença de Alzheimer e mal de Parkinson, além de cancro (tumor cerebral), reações alérgicas, linfomas e leucemias²².

Doenças metabólicas e aumento do peso corporal

A substituição da sacarose pelo aspartame para o controle do peso corporal e redução a resistência à insulina, não é consenso entre os pesquisadores. Muitos dados sugerem relação entre o aspartame e o aumento da sensação de fome, ingestão alimentar e peso corporal, que leva a uma série de problemas devido aos mecanismos fisiológicos envolvidos⁵⁴.

Em experimentos com ratos foi possível notar um aumento no apetite e no peso corporal, após administração crônica de aspartame. Sugere-se que esse aumento se deva a redução das concentrações do hormônio serotonina na presença do edulcorante. Este hormônio atua na regulação da sensação de saciedade e sua redução causa o aumento da fome⁸.

O sabor doce oriundo do aspartame atua como sinalizador para a liberação de insulina, mas como este não é um açúcar, a continuação fisiológica não ocorre e indivíduos que consomem aspartame com frequência podem se tornar resistentes à insulina devido a este evento⁵⁵. Os adoçantes não ativam as vias de satisfação da mesma forma que os açúcares naturais, a falta da satisfação completa incentiva a busca por mais comida, e por serem doces, aumentam a vontade de ingerir mais alimentos doces, pois a exposição repetida treina a preferência pelo sabor⁵⁶.

Souza et. al. (2010),⁷ verificaram aumento nas taxas de glicose, colesterol total e lipoproteína de alta densidade (HDL) em ratas prenhas tratadas com aspartame a 50 mg/kg/dia, e ganho de peso corporal nas que foram tratadas com 25 mg/kg/dia. Os fetos dos dois grupos apresentaram resultado estatisticamente significativo de más formações fetais em comparação com o grupo controle, um indicativo de alterações no organismo fetal e embriotoxicidade.

Silva (2016)²⁶, notou um aumento significativo na ingestão alimentar e no peso corporal em ratos jovens tratados diariamente com 2mL/100g/dia de aspartame. GUL et. al. (2017),⁵⁷ observaram em seu trabalho que a fenilalanina pode inibir a enzima fosfatase alcalina intestinal, viabilizando o surgimento de síndrome metabólica em ratos que foram submetidos a uma dieta rica em gorduras e bebida adoçada com aspartame (34 mg/kg) durante 18 semanas.

Kuk e Brown (2015),⁵⁸ demonstram que o consumo de aspartame causou maior intolerância à glicose em indivíduos obesos e piora do quadro de obesidade em comparação a sacarose, frutose e sacarina. Wiebe et. al. (2011),⁵⁹ também demonstram associação entre a ingestão de aspartame e maior risco de diabetes em indivíduos acima do peso.

O aspartame também é relacionado à ocorrência da doença hepática gordurosa não alcoólica associada à síndrome metabólica. Sabe-se que o consumo de refrigerantes comuns aumenta a prevalência da doença, porém, foi observado que o mesmo ocorre com refrigerantes dietéticos, pela contribuição adicional do edulcorante aspartame, rico em produtos finais de glicação avançada que potencialmente aumentam a resistência à insulina e a inflamação⁶⁰.

O aspartame provoca alterações nas vias metabólicas microbianas, ocasionando disbiose e a intolerância à glicose por decorrência de alterações da microbiota intestinal em camundongos e humanos⁶¹.

As bactérias que compõem a microbiota intestinal podem desempenhar diversas funções no organismo, como interferir na absorção de nutrientes. A ruptura na microbiota intestinal é considerada por alguns autores como fator desencadeante para o desenvolvimento da obesidade e resistência à insulina⁶².

Sugere-se que edulcorantes não-nutritivos como sucralose, sacarina e aspartame perturbem o equilíbrio e a diversidade da microbiota intestinal. Experimentos de transplante fecal, cuja microbiota de hospedeiros que consomem edulcorantes não-nutritivos é transferida

para camundongos livres de germes, demonstra como resultado tolerância à glicose prejudicada, grave fator de risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas⁶³.

Uma das hipóteses que tem sido levantadas para explicar a ocorrência da resistência à insulina é o aumento da permeabilidade dos lipopolissacarídeos, endotoxinas bacterianas que podem causar um aumento do influxo de macrófagos para o tecido adiposo visceral e ativação das células de Kupffer no fígado⁶⁴.

Genotoxicidade

A genotoxicidade dos edulcorantes é analisada em vários estudos, uma vez que pode ter associação direta e indireta com a carcinogênese. Conforme alguns autores, o aspartame pode ter efeito carcinogênico e genotóxico causado pelo metanol, destacando a capacidade do formaldeído de promover ligação cruzada no DNA, induzindo danos⁶.

Pesquisa realizada pela Fundação Européia Ramazzini em Oncologia e Ciências do Ambiente (FER) da Itália, em 2010, relata que o aspartame introduzido em doses normais aumentou casos de neoplasias em ratos. Um outro estudo realizado pelos mesmos autores em 2014, aponta o aspartame como indutor de câncer de fígado e pulmões⁶⁵. Alguns estudos epidemiológicos relacionados com o uso de aspartame, resultou no aumento de casos de leucemias e linfomas em animais experimentais, que desencadeou a prevalência de tumores do trato urinário, mesmo estando dentro do limite da IDA^{12,66, 67}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários dados experimentais sugerem que o aspartame e seus produtos metabólicos apresentam certo nível de citotoxicidade ao organismo humano, os quais podem estar associados a inúmeras complicações, desde alterações metabólicas, efeitos genotóxicos a possíveis disfunções neurológicas. Estes dados sugerem que discussões acerca da segurança do consumo de aspartame devem ser abordadas com maior clareza de informações, tendo em vista a conscientização do público geral no que se refere ao uso de aditivos alimentares disponíveis no mercado.

REFERÊNCIAS

1. Lima MW, Azevedo S, Silva C, Sousa I, Pereira LW, Souza AN, et al. Edulcorantes nutritivos e não nutritivos. Rev de trab acad. 2016; 2: 1-16.
2. Torres VT. Com açúcar com afeto: o doce como a chave da felicidade. Brasília: Instituto de Artes da Universidade de Brasília; 2014.
3. Rodrigues FR, Saldanha T, Barbosa MIMJ. Avaliação da presença de edulcorantes nos rótulos de produtos alimentícios. Acta Technol. 2012; 7 (1): 30-43.
4. Teixeira AT. Produção de aspartame: abordagem descritiva, técnica e econômica. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia, 2017.
5. Correa AC. Perfil sensorial e direcionadores de preferência em bebida de caju (*Anacardium occidentale* L.) com finalidade dietética, adicionada de psyllium. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2014.

6. Vasconcelos MA. Avaliação do efeito carcinogênico de edulcorantes por meio de testes para detecção de clones de tumores epiteliais (warts) em *Drosophila melanogaster*. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia, 2016.
7. Souza MLGV, Costa AMDD, Terra FS, Souza FV. Avaliação do efeito do aspartame em ratas tratadas durante a prenhez e o reflexo do tratamento em seus fetos. *Rev Bras Clin Med*. 2010; 8 (4): 328-32.
8. Silva AE, Souza MA, Gomes MSC, Souza ECM, Frazão MF, D'assunção CGD et al. Avaliação dos efeitos do aspartame sobre a ingestão alimentar, os parâmetros físicos, bioquímicos e histopatológicos em ratos Wistar. *Arq Bras Med Vet Zootc*. 2016; 6 (68): 1516-1522.
9. Mourad MI. Effect of aspartame on some oxidative stress parameters in liver and kidney of rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011; 5 (6): 678-682.
10. Natividade DP, Rodrigues DCGA, Vieira VS. Xenobióticos: frequência da inserção na dieta alimentar dos adoçantes artificiais com destaque para o aspartame, ciclamato de sódio e sacarina sódica - possíveis efeitos adversos. *Rev Praxis*. 2011; 3 (5): 71-76.
11. Azevedo E. Açúcar, mel e adoçantes artificiais. In: Azevedo EE. Alimentos orgânicos: ampliando os conceitos de saúde humana, ambiental e social. São Paulo: Senac; 2012: 247-253.
12. Villegas TG, Flores GM. Posibles riesgos para la salud debido al consumo de aspartame. *Enf UTE*. 2014; 5 (2): 1-13.
13. Bellini F, Alves MK. Edulcorantes em pó que utilizam veículo em lactose: alternativa de adoçantes de mesa para indivíduos intolerantes. *Nutri Bras*. 2018; 17 (2): 122-126.
14. Pujades-Junior. O uso de edulcorantes por diabéticos com doenças renais: análise de edulcorantes disponíveis em Brasília. Brasília: Centro Universitario de Brasília, 2015.
15. Mateus AR. Edulcorantes artificiais e sua influência na fome saciedade. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2014.
16. Santos GO. Edulcorantes: tendências da indústria de alimentos na redução de açúcar - Revisão de literatura. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2018.
17. Oliveira LR, Sousa PVL, Santos GM, Barros NVA. Avaliação dos Edulcorantes presentes em produtos diet. *Rev Bras de Obes Nutri e Emag*. 2019; 13 (80): 498-507.
18. Honorato TC, Nascimento KO. Conhecimento do consumidor em relação aos aditivos utilizados na produção e conservação dos alimentos. *Nutri Bras*. 2011; 10 (1): 42-48.
19. Cassol GZ, Sarturi HJ, Costa LC, Liberal LN, Bueno L. Aditivo em goma de mascar: aspartame. Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso - Faculdade de Nutrição, 2015.

20. Tavares CF. Densidade energética da dieta e ingestão energética total segundo consumo e adoçantes e/ou alimentos processados com adoçante. São Paulo: Universidade de São Paulo- Faculdade de saúde pública, 2013.
21. Freitas AS, Araújo AB. Edulcorante artificial: aspartame - uma revisão de literatura. Rev Eletro Multi Pindorama. 2010; 1 (1): 1-10.
22. Teixeira S, Gonçalves J, Vieira EI. Edulcorantes: uso e aplicação na alimentação, com especial incidência na dos diabéticos. Alimentação Humana. 2011; 1 (17): 47-54.
23. Aun MV, Philippi J, Lima CM, Kalil J. Aditivos em Alimentos. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. 2011; 34 (5): 177-186.
24. Valadares BLB, Gonçalves VSS. Contém fenilalanina, posso comer?. Gen na escola. 2010; 1 (6): 2010.
25. Porto AA. Contribuindo para a estimativa da prevalência da ingestão de edulcorantes intensos num grupo de jovens estudantes em Portugal Continental. Lisboa: Universidade de Lisboa, 2010.
26. Silva IAT. Espectrofluorimetria para determinação de aspartame como adulterante em adoçantes. Niterói: Universidade Federal Fluminense, 2016.
27. Almeida HS. Avaliação do estresse oxidativo causado por aspartame em fibroblastos dérmicos humanos. Brasília: Universidade de Brasília, 2017.
28. Celi P. O papel do estresse oxidativo na saúde e produção de pequenos ruminantes. R. Bras. Zootec. 2010; 39: 1806-9290.
29. Oliveira MC, Schoffen JPF. Oxidative stress action in cellular aging. Braz. arch. biol. technol. 2010; 53 (6): 1516-8913.
30. Brener CES. Efeito da N-acetilcisteína no sistema da glutatona em rim de camundongos sob administração crônica de aspartame. Santa Maria: Universidade Federal Santa Maria, 2017.
31. Ashok I, Sheeladevi R, Wankhar D. Acute effect of aspartame-induced oxidative stress in Wistar albino rat brain. J Biomed Res. 2015; 29(5): 6-390.
32. Santos NC. Influência do consumo de aspartame na elasticidade da pele e em variáveis metabólicas. Brasília: Universidade de Brasília, 2016.
33. Silva WJM, Ferrari CKB. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. Rev bras geriatr gerontol. 2011; 14 (3): 441-451.
34. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas CG, Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. Rev Nutr. 2010; 4 (23): 629-643.
35. Choudhary AK, Pretorius E. Revisiting the safety of aspartame. Nutr Rev. 2017; 75 (9): 718-730.

36. Choudhary AK, Sheela DR. Longer period of oral administration of aspartame on cytokine response in Wistar albino rats. *Endocrinol Nutr.* 2015; 62 (3): 22-114.
37. Horio Y, Sun Y, Liu C, Saito T, Kurasaki M. Aspartame- induced apoptosis in PC12 cells. Sapporo: Hokkaido University, 2014.
38. Abdel-Salam OM, Salem NA, El-Shamarka ME, Hussein JS, Ahmed NA, El-Nagar ME. Studies on the effects of aspartame on memory and oxidative stress in brain of mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16 (15): 101-2092.
39. Finamor IA. Efeito protetor da N-acetilcisteína sobre o estresse oxidativo causado pela administração crônica de aspartame em ratos. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 2015.
40. Abhilash M, Paul MV, Varghese MV, Nair RH. Effect of long term intake of aspartame on antioxidant defense status in liver. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49 (6): 7-1203.
41. Saunders C, Padilha PC, Lima HT, Oliveira LM, Queiroz JA, Theme MLM. Revisão da literatura sobre recomendações de utilização de edulcorantes em gestantes portadoras de diabetes mellitus. *Femina.* 2010; 38 (4): 2-6.
42. Ibrahim O. High intensity sweeteners chemicals structure, properties and applications. *Natural science and discovery.* 2015; 1 (4): 84-94.
43. Zafar T, Naik Q, Shrivastava VK. Aspartame: effects and awareness. *MOJ. Toxicol.* 2017; 2 (3): 1-5.
44. Freitas SA, Schieferdecker MEM. Recomendações nutricionais para o tratamento da fibromialgia. *Demetra.* 2017; 12 (3): 751-765.
45. Nalin T. Hiperfenilalaninemia por deficiência de fenilalanina hidroxilase: avaliação da responsividade ao BH4 em pacientes acompanhados no Serviço de Genética Médica do HCPA e que apresentam controle metabólico adequado. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.
46. Lindseth GN, Coolahan SE, Petros TV, Lindseth PD. Neurobehavioral effects of aspartame consumption. *Rev Willey Periodicals.* 2014; 37: 185-193.
47. Finamor I, Pérez S, Bressan A, Brenner CE, Ruis-Pérez S, Brittes PC, et al. Chronic aspartame intake causes changes in the trans-sulphuration pathway, glutathione depletion and liver damage in mice. *Redox Biology.* 2017; 11: 701-707.
48. Martins BL, Azevedo JFM, Lima DC, Costa ABP, Teixeira AL, Oliveira DR. Migrânea e os fatores alimentares desencadeadores. *Headache Medicine.* 2013; 4 (2): 63-69.
49. Araújo CRM, Santos VLA, Gonsalves AA. Acetilcolinesterase - AChE: Uma enzima de Interesse Farmacológico. *Rev. Virtual Quim.* 2016; 8 (6): 1818-1834.

50. Magalhães PCG. Interação do edulcorante aspartame com estado nutricional, no cérebro em desenvolvimento: análise comportamental e eletrofisiológica em ratos. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2017.
51. Choudhary AK, Pretorius E. Revisiting the safety of aspartame. *Nutr Rev.* 2017; 75 (9): 718-730.
52. Abu-Taweel GM. Effect of monosodium glutamate and aspartame on behavioral and biochemical parameters of male albino mice. 2016; 15 (15): 601-612.
53. Nazareno AC. Estudo da via do ácido aspártico descrevendo uma variedade de técnicas de engenharia genética e bioquímicas. Piracicaba: Universidade de São Paulo, 2013.
54. Reis C. Efeito do aspartame dietético aspartame e da sacarose no peso corporal e na ingestão calórica de ratos Wistar. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.
55. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et. al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ.* 2015; 21: 351-357.
56. Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464: 59-65.
57. Gul SS, Hamilton AR, Munoz AR, Phupitakphol T, Liu W, Hyoju SK et. al. Inhibition of the gut enzyme intestinal alkaline phosphatase may explain how aspartame promotes glucose intolerance and obesity in mice. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017; 42 (1): 77-83.
58. Kuk JL, Brown RE. Aspartame intake is associated with greater glucose intolerance in individuals with obesity. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism.* 2016; 41 (7): 795-798.
59. Wiebe N, Padwal R, Campo C, Marcas S, Jacobs R, Tonelli M. A sistematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med.* 2011; 9: 123-123.
60. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (21): 88-2579.
61. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaïss CA, Maza O et.al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014; 514: 181-186.
62. Moraes ACF, Silva IT, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58 (4): 1677-9487.
63. Nettleton JE, Reimer RA, Searer J. Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance?. 2016; 164: 488-493.

64. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol.* 2014; 29 (5): 190.
65. Soffritti M, Padovi M, Tibaldi E, Falconi L, Manservigi F, Belpoggi F. O aspartame administrado na ração, começando no período pré-natal, induz o câncer de fígado e pulmão em ratos suíços machos. *Am J Ind Med.* 2010; 53: 206-1197.
66. Soffritti M, Padovani M, Tibaldi E, Falcioni L, Manservigi F, Belpoggi F. The Carcinogenic Effects of Aspartame: The Urgent Need for Regulatory Re-Evaluation. *Am J Ind Med.* 2014; 2: 1-17.
67. Gomes NGM, Pereira RB, Andrade PB, Valentão P. Double the Chemistry, double the fun: structural diversity and biological activity of Marine-Derived Diketopiperazine Dimers. *Mar Drugs.* 2019; 17 (551): 2-29.