v7.n8.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

PERFIL DE SEGURANÇA DOS EDULCORANTES EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS PARA PACIENTES COM DIABETES E RESISTÊNCIA À INSULINA: REVISÃO NARRATIVA

SAFETY PROFILE OF SWEETENERS IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS FOR PATIENTS WITH DIABETES AND INSULIN RESISTANCE: A NARRATIVE REVIEW

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS EDULCORANTES EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS PARA PACIENTES CON DIABETES Y RESISTENCIA A LA INSULINA: REVISIÓN NARRATIVA

Maria José Cristiane Lima e Silva[1], Laís Felix de Queiroz Ferreira[2], Maria Joanellys dos Santos Lima[3], Marina Maria Barbosa de Oliveira[4], Pedro José Rolim Neto[5], Maria Bernadete de Sousa Maia[6], Rosali Maria Ferreira da Silva[7]

e788749

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i8.8749

PUBLICADO: 08/2026

RESUMO

Os edulcorantes são utilizados como aditivos em formulações farmacêuticas para melhorar a palatabilidade de medicamentos, especialmente em formas farmacêuticas orais destinadas a populações com restrições metabólicas, como pacientes com diabetes e resistência à insulina. Esta revisão narrativa teve como objetivo analisar o perfil de segurança e os possíveis efeitos adversos dos principais edulcorantes utilizados nessas formulações, bem como os potenciais riscos para essa população. Foram buscados estudos publicados entre janeiro de 2016 e maio de 2026 nas bases Web of Science, PubMed, Google Scholar, LILACS, SciELO e Science Direct, dos quais 13 atenderam aos critérios de inclusão, considerando evidências relacionadas aos efeitos sobre a glicemia, o metabolismo e a microbiota intestinal. Os estudos selecionados evidenciaram heterogeneidade no perfil de segurança dos edulcorantes. Aspartame, sucralose, acessulfame de potássio e sacarina foram associados, em parte dos estudos, a alterações na microbiota intestinal, na resposta glicêmica e na sensibilidade à insulina, bem como a possíveis desfechos relacionados ao diabetes mellitus tipo 2. Polióis e ciclamato apresentaram evidências limitadas e resultados inconclusivos, indicando a necessidade de estudos adicionais. A estévia apresentou resultados potencialmente favoráveis sobre a sensibilidade à insulina e a resposta glicêmica, embora as evidências ainda sejam limitadas. Conclui-se que a literatura permanece inconclusiva quanto ao edulcorante mais adequado para medicamentos destinados a pacientes com diabetes, mas fornece subsídios para profissionais da saúde e reforça a necessidade de pesquisas mais criteriosas sobre a segurança desses aditivos em formulações farmacêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: Glicemia. Hipoglicemiantes. Toxicidade. Fatores de risco.

ABSTRACT

Sweeteners are used as additives in pharmaceutical formulations to improve drug palatability, especially in oral dosage forms intended for populations with metabolic restrictions, such as patients with diabetes and insulin resistance.

[1] Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco.
[2] Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Pernambuco.
[3] Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco.
[4] Professora Associada da Universidade Federal de Pernambuco e Doutora em Inovação Terapêutica.
[5] Professor Titular da Universidade Federal de Pernambuco e Doutor em Ciências Farmacêuticas.
[6] Professora Titular da Universidade Federal de Pernambuco e Doutora em Farmacologia.
[7] Professora Associada IV da Universidade Federal de Pernambuco e Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

This narrative review aimed to analyze the safety profile and possible adverse effects of the main sweeteners used in these formulations, as well as their potential risks for this population. Studies published between January 2016 and May 2026 were searched in the Web of Science, PubMed, Google Scholar, LILACS, SciELO, and Science Direct databases, of which 13 met the inclusion criteria, considering evidence related to glycemic response, metabolism, and intestinal microbiota. The selected studies demonstrated heterogeneity in the safety profile of sweeteners. Aspartame, sucralose, acesulfame potassium, and saccharin were associated, in some studies, with changes in intestinal microbiota, glycemic response, insulin sensitivity, and possible outcomes related to type 2 diabetes. Polyols and cyclamate showed limited evidence and inconclusive results, indicating the need for further studies. Stevia showed potentially beneficial effects on insulin sensitivity and glycemic response, although the available evidence remains limited. The available literature remains inconclusive regarding the most appropriate sweetener for medications intended for patients with diabetes; however, it provides relevant information for healthcare professionals and reinforces the need for more rigorous research on the safety of these additives in pharmaceutical formulations.

KEYWORDS: *Glycemia. Hypoglycemic agents. Toxicity. Risk factors.*

RESUMEN
Los edulcorantes se utilizan como aditivos en formulaciones farmacéuticas para mejorar la palatabilidad de los medicamentos, especialmente en formas farmacéuticas orales destinadas a poblaciones con restricciones metabólicas, como pacientes con diabetes y resistencia a la insulina. Esta revisión narrativa tuvo como objetivo analizar el perfil de seguridad y los posibles efectos adversos de los principales edulcorantes utilizados en estas formulaciones, así como los riesgos potenciales para esta población. Se buscaron estudios publicados entre enero de 2016 y mayo de 2026 en las bases de datos Web of Science, PubMed, Google Scholar, LILACS, SciELO y Science Direct, de los cuales 13 cumplieron los criterios de inclusión, considerando evidencias relacionadas con la respuesta glucémica, el metabolismo y la microbiota intestinal. Los estudios seleccionados evidenciaron heterogeneidad en el perfil de seguridad de los edulcorantes. El aspartamo, la sucralosa, el acesulfamo de potasio y la sacarina se asociaron, en parte de los estudios, con alteraciones en la microbiota intestinal, la respuesta glucémica, la sensibilidad a la insulina y posibles desenlaces relacionados con la diabetes mellitus tipo 2. Los polioles y el ciclamato presentaron evidencias limitadas y resultados inconclusos, indicando la necesidad de estudios adicionales. La estevia mostró efectos potencialmente favorables sobre la sensibilidad a la insulina y la respuesta glucémica, aunque la evidencia disponible sigue siendo limitada. Se concluye que la literatura permanece inconclusa respecto al edulcorante más adecuado para medicamentos destinados a pacientes con diabetes; sin embargo, proporciona información relevante para los profesionales de la salud y refuerza la necesidad de investigaciones más rigurosas sobre la seguridad de estos aditivos en formulaciones farmacéuticas.

PALABRAS CLAVE*: Glucemia. Hipoglucemiantes. Toxicidad. Factores de riesgo.*

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma doença crônica não transmissível, de origem metabólica, caracterizada pelo aumento da glicose sanguínea circulante, cujas complicações vasculares figuram entre as principais causas de mortalidade associadas à doença (IDF Diabetes Atlas,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2025; SBD, 2019). Seu tratamento consiste no controle glicêmico, por meio de mudanças no estilo de vida e do uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes (Brasil, 2020; Casarin *et al.*, 2022). Nesse contexto, edulcorantes em substituição à sacarose costumam ser utilizados por pacientes com diabetes e resistência à insulina, com o objetivo de reduzir a ingestão de açúcares provenientes de medicamentos formulados com sacarose (Daher; Matta; Abdel Nour, 2019).

Formas farmacêuticas, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), são o estado final de apresentação de um produto cujos princípios ativos passaram por uma ou mais operações farmacêuticas, podendo ou não estar acompanhados de excipientes (Brasil, 2011). Ao tratar das formas farmacêuticas orais, um dos principais desafios relacionados à adesão ao tratamento é a palatabilidade do medicamento, que deve ser adequada para favorecer sua aceitação pelo paciente (Silva; Santos, 2022). Vale ressaltar que o sabor amargo constitui uma característica intrínseca de muitos insumos farmacêuticos ativos (IFAs), especialmente daqueles de origem vegetal, em razão da presença de metabólitos secundários responsáveis por suas atividades biológicas (Troszyńska, 2004). Nesse contexto, os edulcorantes desempenham papel fundamental na melhoria da palatabilidade, contribuindo para a aceitação do medicamento sem comprometer a estabilidade da formulação e suas características farmacotécnicas.

Independentemente da origem magistral ou industrial do produto farmacêutico, o uso de excipientes é essencial, pois essas substâncias são responsáveis por conferir características desejáveis ao produto final durante sua etapa de desenvolvimento. Existem cerca de 1.000 excipientes catalogados, distribuídos em mais de 40 categorias para uso em preparações farmacêuticas (Kerlin; Li, 2013). Entre essas categorias destacam-se os diluentes, aglutinantes, tensoativos, conservantes, corantes e edulcorantes.

Entre os principais edulcorantes empregados na fabricação de medicamentos destacam-se o aspartame, a sacarina sódica, o sorbitol e o ciclamato de sódio, utilizados isoladamente ou em associação para melhorar a palatabilidade das formulações farmacêuticas (Balbani; Stelzer; Montovani, 2006). Apesar de os edulcorantes alternativos apresentarem elevado poder adoçante e serem amplamente utilizados em substituição à sacarose, ainda existem controvérsias quanto à sua segurança para pacientes com diabetes e resistência à insulina. Parte da literatura os associa a alterações na microbiota intestinal, na glicemia e em parâmetros relacionados ao metabolismo glicídico, embora os resultados ainda sejam heterogêneos e inconclusivos (Daher; Matta; Abdel Nour, 2019).

Desse modo, observa-se uma lacuna na literatura quanto à disponibilidade de informações consolidadas sobre o perfil de segurança dos principais edulcorantes utilizados em

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

formulações farmacêuticas destinadas a pacientes com diabetes e resistência à insulina. Essa necessidade torna-se especialmente relevante diante dos potenciais efeitos desses compostos sobre parâmetros metabólicos, como glicemia, microbiota intestinal e mecanismos relacionados ao diabetes mellitus tipo 2, embora a magnitude desses efeitos e sua relevância clínica, especialmente nas doses empregadas em medicamentos, ainda permaneçam pouco esclarecidas.

Diante desse contexto, o presente estudo justifica-se pela necessidade de reunir, integrar e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre o perfil de segurança dos principais edulcorantes naturais e artificiais empregados em formulações farmacêuticas destinadas a pacientes com diabetes e resistência à insulina. Assim, esta revisão narrativa teve como objetivo analisar, por meio da literatura científica, o perfil de segurança e os possíveis efeitos adversos dos principais edulcorantes utilizados nessas formulações. Especificamente, buscou-se identificar os efeitos associados aos diferentes edulcorantes, discutir seus possíveis impactos sobre parâmetros metabólicos relevantes para essa população e sintetizar as evidências disponíveis acerca de sua segurança em formulações farmacêuticas.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

Diabetes mellitus e resistência insulínica

O termo diabetes mellitus é utilizado para definir um grupo de doenças metabólicas caracterizadas pelo aumento da concentração de glicose no sangue, conhecido como hiperglicemia. Essas condições podem decorrer de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina, relacionados a processos patogênicos que afetam as células produtoras de insulina no pâncreas ou os receptores desse hormônio nos tecidos-alvo (ANAD, 2025; Brasil, 2006; Casarin *et al.*, 2022).

A resistência à insulina é uma condição metabólica que pode ocorrer tanto de forma isolada quanto associada ao diabetes mellitus. Sua fisiopatologia consiste na redução da ação da insulina nos tecidos periféricos, levando ao aumento compensatório da secreção desse hormônio pelo organismo. A persistência desse mecanismo pode evoluir para resistência à ação da insulina e contribuir para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (Corrêa *et al.*, 2007; DeFronzo; Ferrannini, 1991).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

O diabetes mellitus é uma doença crônica não transmissível responsável por importantes impactos na saúde da população, sendo suas complicações vasculares importantes causas de morbimortalidade associadas à doença (IDF Diabetes Atlas, 2025; SBD, 2019). A doença é classificada principalmente em diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O DM1 possui forte componente autoimune e caracteriza-se pela destruição das células β pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Como consequência, ocorre deficiência na produção desse hormônio, comprometendo a captação de glicose pelas células e favorecendo o desenvolvimento da hiperglicemia. Essa forma da doença acomete principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens, sendo seu tratamento baseado na insulinoterapia, associada ao planejamento alimentar, à prática de atividade física e, quando necessário, a outras abordagens terapêuticas (Brasil, 2006; Casarin *et al.*, 2022; Graça; Burd; Mello, 2000; SBD, 2019).

O diabetes mellitus tipo 2 é a forma mais frequente da doença e acomete predominantemente adultos, estando frequentemente associado ao excesso de peso, à obesidade e à distribuição inadequada da gordura corporal (Brasil, 2025; Casarin *et al.*, 2022). Nessa condição, o organismo produz insulina, porém sua ação encontra-se reduzida devido à resistência insulínica, diminuindo a captação de glicose pelos tecidos periféricos e favorecendo o aumento da produção hepática de glicose, o que contribui para a manutenção da hiperglicemia (Gonçalves Bertonhi; Chioda; Dias, 2018; SBD, 2019).

O tratamento do diabetes mellitus tem como principal objetivo o controle glicêmico. Para isso, recomenda-se inicialmente a adoção de mudanças no estilo de vida, incluindo prática regular de atividade física, alimentação equilibrada e redução da ingestão calórica quando indicada (Brasil, 2020). Além disso, a terapia medicamentosa pode incluir antidiabéticos orais, como metformina, glibenclamida e gliclazida, ou insulinoterapia, conforme as características clínicas de cada paciente (Casarin *et al.*, 2022).

Na avaliação inicial do paciente com suspeita de diabetes mellitus, recomenda-se investigar, entre outros aspectos, o uso de medicamentos potencialmente associados ao aumento da glicemia, como alguns antineoplásicos e imunossupressores (Brasil, 2006; Jain; Lai, 2024). Nesse contexto, formulações farmacêuticas orais destinadas a pacientes com diabetes frequentemente utilizam edulcorantes em substituição à sacarose para melhorar a palatabilidade dos medicamentos. Entretanto, embora essa estratégia reduza a exposição aos açúcares adicionados, a segurança metabólica de alguns edulcorantes ainda permanece objeto de investigação (Daher; Matta; Abdel Nour, 2019).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Excipientes farmacêuticos

Excipientes são substâncias presentes nas formulações farmacêuticas que, diferentemente dos fármacos, desempenham funções tecnológicas como suspender, solubilizar, emulsificar, conservar, flavorizar, conferir cor e melhorar outras características da formulação, contribuindo para a estabilidade, qualidade e segurança do medicamento (Luiz *et al.*, 2015). Embora não possuam atividade terapêutica direta, são fundamentais para otimizar características organolépticas, físico-químicas e biofarmacêuticas das formulações farmacêuticas (Carolina; Araújo; Borin, 2012).

A grande maioria das formulações farmacêuticas, sejam industrializadas ou magistrais, utiliza algum tipo de excipiente para conferir as características desejadas ao produto final. Atualmente, existem cerca de 1.000 excipientes catalogados, distribuídos em mais de 40 categorias para uso em preparações farmacêuticas (Kerlin; Li, 2013). Entre as principais categorias destacam-se os diluentes, aglutinantes, tensoativos, desintegrantes, conservantes, corantes, aromatizantes e edulcorantes (Verri Fraga; Freitas, 2015).

Tradicionalmente, os excipientes eram considerados substâncias farmacologicamente inertes, constituídas principalmente por compostos de origem natural, como amidos, açúcares e minerais. Entretanto, o avanço tecnológico e o desenvolvimento de novos excipientes sintéticos demonstraram que alguns desses compostos podem interagir tanto com componentes da formulação quanto com sistemas biológicos. Dessa forma, o termo "inerte" passou a ser utilizado com maior cautela, uma vez que determinados excipientes podem apresentar efeitos biológicos, dependendo de fatores como sua natureza química, dose, tempo de exposição e suscetibilidade do paciente (Alarcón; Hernández; Cruz, 2025; Kar *et al.*, 2019; Kerlin; Li, 2013).

A seleção do excipiente deve considerar as características da forma farmacêutica e do princípio ativo. Em cápsulas, por exemplo, o excipiente deve favorecer a adequada liberação do fármaco, contribuindo para sua estabilidade e biodisponibilidade. Já em formulações líquidas, flavorizantes e edulcorantes são frequentemente empregados para mascarar sabores desagradáveis e melhorar a aceitabilidade pelo paciente (Campos; Alves; Silva, 2012; Verri Fraga; Freitas, 2015).

Embora tradicionalmente considerados farmacologicamente inertes, estudos têm demonstrado que alguns excipientes podem estar associados a efeitos biológicos ou reações adversas em indivíduos suscetíveis (Alarcón; Hernández; Cruz, 2025; Verri Fraga; Freitas, 2015). Diversas classes de excipientes apresentam potencial para ocasionar efeitos indesejados em grupos específicos de pacientes, como crianças, idosos, pessoas com doença celíaca e indivíduos com diabetes mellitus. Entretanto, o risco clínico associado ao seu uso depende de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

fatores como as características do excipiente, a dose administrada, a duração da exposição e a suscetibilidade individual, podendo variar entre diferentes populações (Carolina; Araújo; Borin, 2012; Ursino *et al.*, 2011).

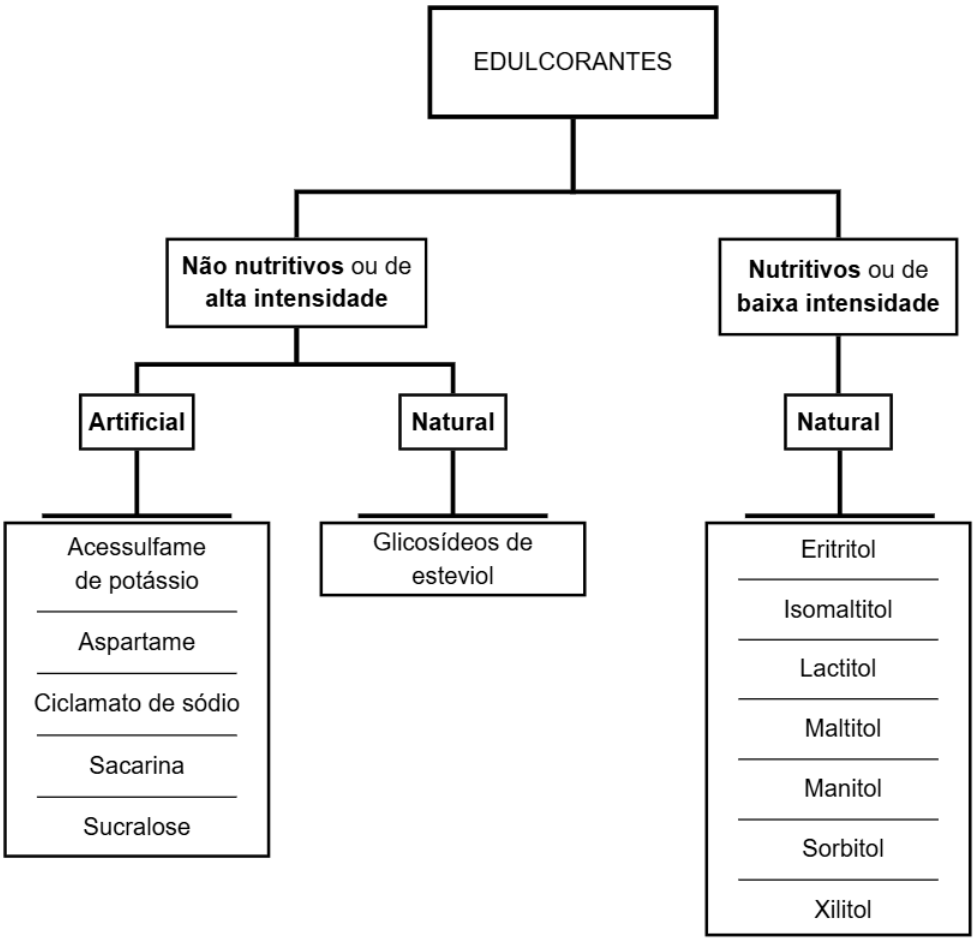
Edulcorantes em formulações farmacêuticas

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), formas farmacêuticas correspondem ao estado final de apresentação de um produto cujos princípios ativos passaram por uma ou mais operações farmacêuticas, podendo ou não estar acompanhados de excipientes destinados a facilitar sua administração, garantir estabilidade e contribuir para o efeito terapêutico esperado (Brasil, 2011). Nesse contexto, a seleção dos excipientes utilizados em formas farmacêuticas orais, incluindo os edulcorantes, deve considerar aspectos relacionados à estabilidade da formulação, à aceitabilidade pelo paciente e à finalidade tecnológica de cada componente.

Segundo a Instrução Normativa nº 211, de 1º de março de 2023, a Anvisa classifica os edulcorantes como aditivos alimentares, definindo-os como substâncias diferentes dos açúcares que conferem sabor doce aos produtos (Brasil, 2023). Essas substâncias podem ser classificadas de acordo com seu poder adoçante ou seu valor energético. Quanto ao poder adoçante, classificam-se em edulcorantes intensivos, que apresentam elevado poder adoçante em relação à sacarose, e edulcorantes de corpo, que apresentam menor intensidade de doçura, mas contribuem para propriedades tecnológicas da formulação. Quanto ao valor energético, dividem-se em edulcorantes não nutritivos (ou não calóricos) e edulcorantes nutritivos ou de baixo valor energético, conforme apresentado na Figura 1 (Diniz *et al.*, 2022).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 1. Classificação dos edulcorantes em nutritivos e não nutritivos



Fonte: Adaptado de Nicoluci, Takehara, Bragotto, 2022.

Os edulcorantes não nutritivos caracterizam-se por apresentar elevado poder adoçante em comparação com a sacarose e contribuição energética nula ou desprezível nas condições usuais de utilização. Além da função de conferir sabor doce, sua utilização pode atender a diferentes objetivos tecnológicos, dependendo da formulação. Esses compostos podem ser classificados quanto à origem em sintéticos, como acessulfame de potássio, aspartame, ciclamato, sacarina, sucralose e neotame, e naturais, tendo como principal representante a estévia (*Stevia rebaudiana*) (Diniz *et al.*, 2022; Jain; Grover, 2015).

Os edulcorantes nutritivos, por sua vez, além de conferir sabor doce, podem desempenhar funções tecnológicas como fornecer volume, contribuir para a viscosidade da formulação e auxiliar na estabilidade do produto. Como apresentam poder adoçante inferior ou

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

semelhante ao da sacarose, geralmente são utilizados em maiores concentrações. Entre os principais representantes desse grupo destacam-se os polióis, como sorbitol, manitol e eritritol (EFSA, 2019). De acordo com Balbani, Stelzer e Montovani (2006), formulações farmacêuticas frequentemente utilizam associações entre diferentes edulcorantes para otimizar a palatabilidade dos medicamentos e favorecer a adesão ao tratamento. Entre os compostos mais empregados destacam-se o aspartame, a sacarina sódica, o sorbitol e o ciclamato de sódio.

A Tabela 1 apresenta a ingestão diária aceitável (IDA), expressa em mg/kg de peso corporal/dia, para os principais edulcorantes autorizados para uso no Brasil, bem como seu poder adoçante em relação à sacarose. A IDA corresponde à quantidade que pode ser ingerida diariamente durante toda a vida, sem risco apreciável à saúde, considerando as evidências toxicológicas disponíveis. Ressalta-se que a IDA representa um parâmetro de segurança toxicológica e não deve ser interpretada isoladamente como indicador de risco clínico, o qual depende também da dose efetivamente consumida, da duração da exposição e das características individuais do paciente. Para os polióis, a expressão *quantum satis* indica que não há uma IDA numérica estabelecida, devendo sua utilização ocorrer na quantidade mínima necessária para alcançar a finalidade tecnológica pretendida, em conformidade com as boas práticas de fabricação.

Tabela 1. Intensidade de doçura e ingestão diária aceitável (IDA) dos principais edulcorantes autorizados para uso no Brasil

Edulcorante	Intensidade de dulçor em relação à sacarose	IDA (mg/kg de peso corporal/dia)
Aspartame	200 vezes	40
Sucralose	650 vezes	15
Acessulfame de potássio	200 vezes	15
Sacarina	500 vezes	5
Ciclamato de sódio	40 vezes	11
Polióis	—	*Quantum satis*
Estévia (*Stevia rebaudiana*)	300 vezes	4

Quantum satis: quantidade mínima necessária para atingir o efeito tecnológico desejado, conforme as boas práticas de fabricação.
Fonte: Brasil, 2024; Nicoluci, Takehara, Bragotto, 2022.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

O aspartame apresenta poder adoçante aproximadamente 200 vezes superior ao da sacarose, sendo ligeiramente solúvel em água e estável em temperaturas inferiores a 100 °C. Em temperaturas mais elevadas e por tempo prolongado, pode sofrer hidrólise, formando compostos como aspartilfenilalanina e metanol, que posteriormente pode ser convertido em formaldeído (Humphries; Pretorius; Naudé, 2008).

A segurança do aspartame permanece objeto de debate científico. Em 2023, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classificou o composto como "possivelmente carcinogênico para humanos" (Grupo 2B), indicando evidências limitadas para carcinogenicidade. Entretanto, o Comitê Conjunto FAO/OMS de Especialistas em Aditivos Alimentares (JECFA) manteve a ingestão diária aceitável previamente estabelecida, concluindo que as evidências disponíveis não justificavam alteração do limite de segurança atualmente adotado (Carolina; Araújo; Borin, 2012; Brasil, 2008; Chattopadhyay; Raychaudhuri; Chakraborty, 2014; Diniz *et al.*, 2022; Shaher; Mihailescu; Amuzescu, 2023).

O sorbitol pertence ao grupo dos polióis e é classificado como edulcorante nutritivo. Além da função adoçante, apresenta propriedades tecnológicas importantes, atuando como agente de corpo e umectante em diversas formulações farmacêuticas. Embora possua poder adoçante inferior ao da sacarose, apresenta elevada solubilidade em água e é frequentemente empregado na forma de xarope em preparações líquidas (Jain; Grover, 2015).

O ciclamato de sódio apresenta poder adoçante entre 30 e 80 vezes superior ao da sacarose e elevada estabilidade frente às variações de temperatura e pH. Pode apresentar sabor residual amargo, frequentemente reduzido quando utilizado em associação com sacarina. Estudos experimentais em animais levantaram preocupações relacionadas ao seu metabólito cicloexilamina, o que levou à proibição de seu uso em alguns países, como os Estados Unidos. No Brasil, entretanto, seu emprego permanece autorizado dentro dos limites regulatórios estabelecidos (Carocho; Morales; Ferreira, 2017; Diniz *et al.*, 2022; Jain; Grover, 2015).

Embora diversos estudos tenham investigado possíveis efeitos metabólicos dos edulcorantes, grande parte dessas evidências deriva de pesquisas envolvendo alimentos ou bebidas, frequentemente em condições de exposição distintas daquelas observadas em medicamentos. Dessa forma, a extrapolação desses resultados para formulações farmacêuticas deve ser realizada com cautela, considerando diferenças na dose administrada, frequência de uso, duração da exposição e finalidade terapêutica.

Nesse contexto, os edulcorantes desempenham importante função tecnológica em formulações farmacêuticas orais, contribuindo para a melhoria da palatabilidade e da adesão ao tratamento. Entretanto, a avaliação de sua segurança em pacientes com diabetes e resistência

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

à insulina deve considerar não apenas o potencial intrínseco de cada composto, mas também sua exposição efetiva nas formulações farmacêuticas e a qualidade das evidências disponíveis, justificando a realização da presente revisão narrativa.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, de abordagem qualitativa, desenvolvido por meio de uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de sintetizar e discutir as evidências científicas disponíveis acerca do perfil de segurança dos principais edulcorantes utilizados em formulações farmacêuticas destinadas a pacientes com diabetes e resistência à insulina. Por se tratar de uma revisão narrativa, o estudo teve como finalidade reunir e analisar criticamente a literatura pertinente ao tema, sem a pretensão de realizar uma busca exaustiva ou uma síntese quantitativa das evidências. A pesquisa buscou responder à seguinte questão norteadora: "Qual o perfil de segurança e os potenciais riscos metabólicos associados aos principais edulcorantes utilizados em formulações farmacêuticas destinadas a pacientes com diabetes e resistência à insulina?"

Com base nas orientações descritas por Ogassavara *et al.* (2025), inicialmente foi definido o tema da pesquisa e, posteriormente, elaborada a questão norteadora. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Web of Science, PubMed, Google Scholar, LILACS, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e ScienceDirect.

Foram utilizados descritores selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH), nos idiomas português e inglês: "Edulcorantes", "Diabetes mellitus", "Resistência à insulina", "Grânulos", "Suspensões", "Segurança" e "Toxicidade". Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e NOT, sendo este último empregado para restringir resultados relacionados ao uso alimentar dos edulcorantes quando não pertinentes ao objetivo da pesquisa.

Foram considerados estudos publicados entre janeiro de 2016 e maio de 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra e relacionados ao tema proposto, incluindo estudos experimentais e revisões da literatura. Foram excluídos os estudos que não apresentavam relação direta com o objetivo da pesquisa ou que não contribuíam para responder à questão norteadora.

Os estudos potencialmente relevantes foram inicialmente avaliados por meio da leitura dos títulos e resumos. Em seguida, os trabalhos considerados pertinentes foram submetidos à leitura integral, sendo selecionados aqueles que atenderam aos critérios estabelecidos e apresentaram informações relevantes para a construção da revisão narrativa. Ao final desse processo, 13 estudos compuseram a amostra analisada.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A extração dos dados foi realizada pelos pesquisadores por meio da leitura integral dos artigos selecionados. Para cada estudo foram sintetizadas informações referentes ao título, ano de publicação, tipo de estudo, objetivos, metodologia empregada, principais resultados e conclusões, permitindo a comparação das evidências disponíveis e a construção da síntese apresentada neste trabalho.

Como ferramenta auxiliar de organização das informações extraídas, foi utilizado o NotebookLM. A ferramenta foi empregada exclusivamente para organizar os dados previamente extraídos pelos pesquisadores e auxiliar na elaboração inicial de um quadro descritivo dos estudos incluídos. Todas as informações geradas foram integralmente conferidas com os artigos originais. O NotebookLM não participou da seleção, elegibilidade, exclusão, interpretação dos resultados ou validação científica dos estudos, etapas conduzidas exclusivamente pelos pesquisadores.

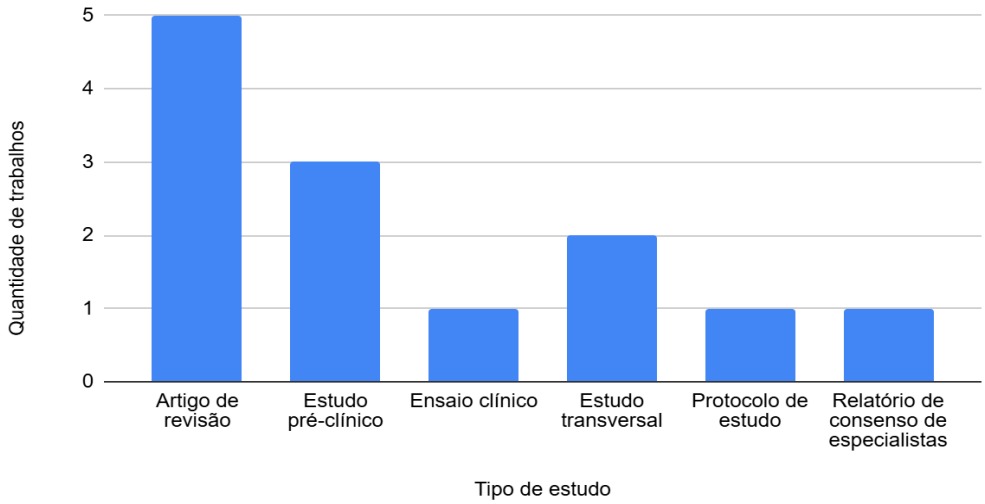
Por fim, os dados extraídos foram organizados em quadros e submetidos à análise descritiva e qualitativa, buscando identificar convergências, divergências e lacunas nas evidências disponíveis sobre a segurança dos principais edulcorantes utilizados em formulações farmacêuticas destinadas a pacientes com diabetes e resistência à insulina.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o processo de seleção e inclusão dos estudos, 13 artigos foram considerados elegíveis para responder à pergunta norteadora e atender aos objetivos propostos nesta revisão narrativa. Os estudos selecionados apresentaram diferentes delineamentos metodológicos, incluindo ensaios clínicos, estudos experimentais em modelos animais e revisões da literatura, abordando a utilização de edulcorantes em indivíduos saudáveis, pacientes com alterações metabólicas e modelos experimentais relacionados à resistência à insulina. A distribuição dos estudos de acordo com o tipo de delineamento está apresentada na Figura 2.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 2. Relação da quantidade de trabalhos selecionados de acordo com o tipo de estudo



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Entre os estudos que realizaram intervenções in vivo, observou-se que as doses administradas permaneceram dentro dos valores estabelecidos como ingestão diária aceitável (IDA) pelas respectivas agências regulatórias dos países de origem. Esse aspecto é relevante, uma vez que a avaliação do perfil de segurança dos edulcorantes deve considerar a relação entre dose, exposição e possíveis efeitos metabólicos observados.

A partir da análise dos estudos selecionados, foram sintetizados os principais achados relacionados aos efeitos dos edulcorantes sobre parâmetros metabólicos, incluindo glicemia, microbiota intestinal e possíveis associações com o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2.

Para a organização da síntese qualitativa, os edulcorantes foram classificados quanto ao perfil de segurança em maior preocupação, preocupação moderada ou perfil mais favorável, considerando conjuntamente: (i) consistência dos resultados encontrados entre os estudos; (ii) presença de associações com alterações metabólicas potencialmente desfavoráveis; (iii) quantidade e qualidade das evidências disponíveis; (iv) limitações relacionadas ao modelo experimental ou população avaliada; e (v) aplicabilidade dos achados ao uso em formulações farmacêuticas. Essa classificação representa uma interpretação qualitativa das evidências disponíveis e não corresponde a uma avaliação quantitativa de risco.

Ressalta-se que a soma dos estudos apresentados para cada edulcorante no Quadro 1 é superior ao número total de artigos incluídos na revisão, pois alguns estudos avaliaram simultaneamente mais de um composto, permitindo sua inclusão na análise de diferentes edulcorantes.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Quadro 1. Síntese das evidências relacionadas aos efeitos metabólicos e perfil de segurança dos edulcorantes avaliados na literatura

Edulcorante (nº de estudos avaliados)	Efeito na glicemia	Efeito na microbiota intestinal	Associação com desenvolvimento de DM tipo 2	Perfil de segurança baseado nas evidências disponíveis
Aspartame (5 artigos)	Evidências conflitantes	Possíveis alterações desfavoráveis	Associação desfavorável descrita	Maior preocupação
Sucralose (8 artigos)	Possíveis alterações metabólicas	Evidências conflitantes	Evidências conflitantes	Preocupação moderada
Acessulfame de potássio (5 artigos)	Possíveis alterações metabólicas	Evidências conflitantes	Associação desfavorável descrita	Preocupação moderada
Sacarina (6 artigos)	Possíveis alterações desfavoráveis	Evidências conflitantes	Associação desfavorável descrita	Maior preocupação
Ciclamato de sódio (1 artigo)	Evidências insuficientes	Possíveis alterações desfavoráveis	Evidências insuficientes	Preocupação moderada devido à limitação de evidências
Polióis (1 artigo)	Evidências insuficientes	Possíveis alterações desfavoráveis	Evidências insuficientes	Preocupação moderada devido à limitação de evidências
Estévia (*Stevia rebaudiana*) (3 artigos)	Possíveis efeitos benéficos	Evidências insuficientes	Associação favorável descrita	Perfil mais favorável

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

De maneira geral, os resultados demonstraram heterogeneidade entre os edulcorantes avaliados, não permitindo estabelecer um único composto como ideal para utilização em medicamentos destinados a pacientes com diabetes e resistência à insulina. Os resultados indicaram maior nível de preocupação para aspartame e sacarina devido à presença de estudos que relataram possíveis associações com alterações metabólicas desfavoráveis. A sucralose e o acessulfame de potássio apresentaram resultados divergentes entre os estudos avaliados, sendo classificados como de preocupação moderada em razão da inconsistência das evidências disponíveis.

A estévia apresentou resultados potencialmente mais favoráveis em comparação aos demais edulcorantes avaliados, incluindo estudos que sugeriram possíveis efeitos benéficos relacionados à resposta glicêmica e à sensibilidade à insulina. Entretanto, esses achados devem ser interpretados com cautela devido ao número limitado de estudos disponíveis e à heterogeneidade metodológica das investigações.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

De forma geral, os achados devem ser interpretados considerando que os efeitos observados podem variar de acordo com a dose utilizada, duração da exposição, modelo experimental, características individuais dos participantes e diferenças entre a exposição alimentar e a exposição decorrente do uso de medicamentos. Dessa forma, a seleção de edulcorantes para formulações farmacêuticas deve considerar não apenas aspectos tecnológicos, como compatibilidade fármaco-excipiente, estabilidade e características sensoriais da preparação, mas também aspectos relacionados ao perfil metabólico do paciente, tolerabilidade gastrointestinal e exposição cumulativa aos edulcorantes.

Além disso, a limitada quantidade de estudos direcionados especificamente à utilização de edulcorantes como excipientes farmacêuticos em populações metabolicamente vulneráveis reforça a necessidade de investigações adicionais que permitam uma avaliação mais abrangente do perfil de segurança desses componentes.

Após a análise comparativa dos principais achados, os edulcorantes foram discutidos individualmente, considerando as evidências disponíveis na literatura quanto aos seus efeitos sobre parâmetros metabólicos, microbiota intestinal e possíveis implicações para pacientes com diabetes e resistência à insulina.

Aspartame

O aspartame, como apresentado anteriormente, é um edulcorante cujo perfil de segurança permanece amplamente discutido na literatura devido às possíveis implicações metabólicas e toxicológicas associadas aos seus metabólitos. Esse edulcorante é utilizado como agente de melhoria da palatabilidade em diversas formulações farmacêuticas de uso oral, incluindo medicamentos como o Cimegripe® sachê, um pó para preparo de suspensão oral indicado para auxiliar no tratamento sintomático de gripe e resfriado (Consulta Remédios, 2025), e o Clavulin BD® suspensão, que possui como princípios ativos a amoxicilina e o ácido clavulânico (Dr. Consulta, 2019). Entretanto, a presença do aspartame nessas formulações não permite, isoladamente, inferir risco clínico, sendo necessária a avaliação da quantidade presente no medicamento, frequência de administração e duração do tratamento, além da comparação com os valores estabelecidos de ingestão diária aceitável (IDA).

Após sua metabolização no organismo humano, o aspartame é hidrolisado em fenilalanina, ácido aspártico e metanol. A fenilalanina é posteriormente metabolizada pela enzima fenilalanina hidroxilase no fígado (Choudhary; Pretorius, 2017). De acordo com a Anvisa, produtos contendo aspartame devem apresentar advertência quanto à presença de fenilalanina, uma vez que indivíduos com fenilcetonúria apresentam deficiência na metabolização desse

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

aminoácido, podendo ocorrer seu acúmulo e consequentes alterações neurológicas (Brasil, 2022).

Entre os possíveis efeitos metabólicos associados ao consumo de aspartame, alterações na microbiota intestinal têm sido investigadas em estudos experimentais. O estudo de Effenberger e Tilg (2026) observou que o consumo do edulcorante em quantidade inferior à IDA esteve relacionado ao aumento da contagem bacteriana total e à redução da diversidade microbiana no trato gastrointestinal e na microbiota oral. Esses achados sugerem uma possível influência do aspartame sobre a composição microbiana, embora a relação entre essas alterações e consequências metabólicas clínicas ainda necessite de investigação adicional.

Os estudos que avaliaram os efeitos do aspartame sobre parâmetros glicêmicos apresentam resultados divergentes. Enquanto Effenberger e Tilg (2026) não observaram alterações compensatórias relacionadas ao consumo desse edulcorante, Park *et al.* (2025) relataram baixo impacto sobre os níveis de glicose sanguínea. Em contrapartida, Rathaus *et al.* (2024) observaram que o consumo crônico em modelo animal esteve associado a aumento aproximado de 16% nos níveis glicêmicos de ratos saudáveis. Essas diferenças podem estar relacionadas às características metodológicas dos estudos, incluindo espécie avaliada, dose administrada, duração da exposição e via de administração.

Além disso, Debras *et al.* (2023), em estudo de coorte, identificaram uma associação entre maior consumo de aspartame e maior risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Entretanto, por se tratar de uma investigação observacional, os resultados não permitem estabelecer uma relação causal direta, uma vez que fatores relacionados ao estilo de vida, características metabólicas dos participantes e padrões alimentares podem influenciar os achados.

Dessa forma, as evidências disponíveis não permitem estabelecer um efeito único e definitivo associado ao aspartame. As divergências encontradas entre os estudos reforçam a necessidade de investigações adicionais, especialmente aquelas direcionadas à exposição farmacêutica, considerando que grande parte dos dados disponíveis deriva do consumo alimentar contínuo e em diferentes condições de exposição. Para pacientes com diabetes e resistência à insulina, a substituição da sacarose por edulcorantes em medicamentos deve considerar não apenas a ausência de açúcar na formulação, mas também a quantidade efetivamente administrada, a duração do tratamento e o contexto clínico do paciente.

O aspartame também apresenta discussões relacionadas ao seu potencial carcinogênico. O estudo de Stephens-Camacho *et al.* (2018), realizado em modelo animal, demonstrou que a ingestão de aspartame dentro dos limites estabelecidos pela IDA esteve

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

associada ao aumento de espécies reativas de oxigênio. Esse aumento pode estar relacionado ao desenvolvimento de estresse oxidativo, fenômeno envolvido em diferentes processos celulares, embora a relevância desses achados para humanos ainda necessite de confirmação.

Além disso, Gauthier *et al.* (2024) relataram possíveis efeitos genotóxicos associados ao aspartame em modelos experimentais, incluindo alterações em células da medula óssea. Effenberger e Tilg (2026) também discutiram possíveis associações entre o consumo desse edulcorante e alterações relacionadas ao risco de desenvolvimento de neoplasias, como câncer de mama, colorretal e gástrico. Entretanto, esses achados devem ser interpretados com cautela, considerando as diferenças entre modelos experimentais, níveis de exposição e condições reais de uso humano.

Sucralose

A sucralose é um edulcorante de alta intensidade obtido a partir da sacarose, apresentando características sensoriais semelhantes ao açúcar de origem e aproximadamente 600 vezes maior intensidade de doçura em comparação à sacarose. Quando comparada a outros edulcorantes, apresenta menor presença de sabor residual, característica que favorece sua utilização em diferentes formulações farmacêuticas (Infinity Pharma, 2023).

Além disso, sua elevada estabilidade térmica contribui para sua ampla utilização na indústria farmacêutica, uma vez que pode ser empregada em formulações submetidas a diferentes condições de processamento, como xaropes e soluções orais, sem perda significativa de suas características sensoriais. Alguns medicamentos comercializados contendo sucralose incluem comprimidos mastigáveis de simeticona, como Magnazia® (CIMED), e o Benegrip Multi®, utilizado para alívio de sintomas relacionados à dor, febre e congestão nasal (Consulta Remédios, 2025; Benegrip Multi, 2026).

Após a análise dos estudos selecionados nesta revisão, foram observadas divergências quanto aos possíveis efeitos metabólicos associados ao consumo da sucralose. Essas diferenças podem estar relacionadas às características dos estudos avaliados, incluindo modelo experimental, dose administrada, duração da exposição e população estudada. Além disso, grande parte das evidências disponíveis refere-se ao consumo alimentar de sucralose, sendo necessária cautela ao extrapolar esses achados para sua utilização como excipiente farmacêutico, considerando que a quantidade presente em medicamentos tende a representar uma fonte adicional de exposição.

Estudos como os de Magnuson *et al.* (2017), Rathaus *et al.* (2024) e Park *et al.* (2025) não observaram alterações significativas nos níveis glicêmicos ou na microbiota intestinal após o consumo de sucralose. Esses resultados podem estar relacionados às características

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

farmacocinéticas desse edulcorante, uma vez que sua absorção pelo organismo é limitada e grande parte do composto ingerido é eliminada sem sofrer metabolização significativa (Roberts *et al.*, 2000).

O estudo de Rathaus *et al.* (2024) também relatou possíveis alterações metabólicas favoráveis após exposição prolongada à sucralose, incluindo aumento da sensibilidade à insulina e redução de parâmetros associados ao perfil lipídico. Entretanto, esses achados devem ser interpretados com cautela, considerando que diferenças entre modelos experimentais e características individuais podem influenciar os resultados observados. De forma semelhante, Berry *et al.* (2016) não identificaram evidências de atividade carcinogênica ou genotóxica em níveis de exposição superiores aos normalmente observados em humanos.

Em contrapartida, outros estudos apresentam resultados distintos. Gauthier, Milagro e Navas-Carretero (2024), Romo-Romo *et al.* (2018) e Stephens-Camacho (2018) relataram possíveis associações entre o consumo de sucralose e alterações na microbiota intestinal, sensibilidade à insulina e metabolismo glicídico. Romo-Romo *et al.* (2017) observaram redução da sensibilidade à insulina após consumo de sucralose em indivíduos saudáveis, associando esse achado a alterações na microbiota intestinal e possíveis interações com mecanismos relacionados aos receptores de sabor doce e metabolismo da glicose.

Entretanto, esses resultados não permitem estabelecer uma relação causal definitiva entre o consumo de sucralose e o desenvolvimento de alterações metabólicas, principalmente considerando a diversidade dos desenhos experimentais e as diferenças entre exposição alimentar e exposição farmacêutica. Dessa forma, apesar de existirem hipóteses relacionadas à influência da sucralose sobre mecanismos metabólicos, ainda são necessários estudos adicionais que avaliem especificamente sua exposição em formulações farmacêuticas e em populações metabolicamente vulneráveis.

Além disso, Stephens-Camacho (2018) descreveu possíveis alterações relacionadas ao consumo de sucralose, incluindo relatos de efeitos adversos como cefaleia e modificações na expressão de enzimas relacionadas ao metabolismo hepático, como o citocromo P450. Entretanto, esses achados devem ser analisados considerando as condições experimentais utilizadas e sua relevância clínica.

Por fim, Debras *et al.* (2023) identificaram associação entre consumo de sucralose e maior risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 em uma população avaliada por estudo observacional. Contudo, por se tratar de uma associação epidemiológica, não é possível determinar que a sucralose seja responsável diretamente pelo desenvolvimento da doença, sendo necessários estudos adicionais para esclarecer essa relação.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Acessulfame de potássio

O acessulfame de potássio é um edulcorante de alta intensidade frequentemente utilizado em associação com outros adoçantes devido à possibilidade de apresentar sabor residual quando empregado isoladamente. Esse composto pode ser encontrado em diferentes formulações farmacêuticas, como o Advil®, medicamento contendo ibuprofeno utilizado para alívio da dor e febre, e o Keppra®, medicamento à base de levetiracetam utilizado no tratamento de epilepsia (DailyMed, 2025; Consulta Remédios, 2025).

De maneira geral, os estudos analisados nesta revisão indicam um perfil de segurança intermediário para o acessulfame de potássio, embora existam divergências quanto aos possíveis efeitos metabólicos associados ao seu consumo. Assim como observado para outros edulcorantes, grande parte das evidências disponíveis está relacionada ao consumo alimentar, sendo necessária cautela ao interpretar esses resultados no contexto de formulações farmacêuticas. A exposição proveniente de medicamentos depende da concentração utilizada na formulação, frequência de administração e duração do tratamento, fatores que devem ser considerados na avaliação do risco.

O estudo de Park *et al.* (2025) demonstrou baixo impacto do acessulfame de potássio sobre os níveis de glicose sanguínea e insulina, aspecto relacionado à sua eliminação pelo organismo sem metabolização significativa (Magnuson *et al.*, 2016). O mesmo estudo observou alterações moderadas na microbiota intestinal, porém sem evidências suficientes para estabelecer repercussões clínicas relevantes decorrentes dessas modificações.

Resultados semelhantes foram descritos por Rathaus *et al.* (2024), que não observaram alterações significativas na glicemia ou no acúmulo de gordura após exposição prolongada ao acessulfame. Villagrán *et al.* (2020) também não identificaram alterações relevantes nos parâmetros glicêmicos ou insulinêmicos após o consumo do edulcorante, embora tenham descrito possíveis efeitos relacionados à modulação de respostas associadas à saciedade.

Por outro lado, Staber, Krawiel e McCarthy (2026) relataram possíveis alterações na microbiota intestinal após exposição ao acessulfame de potássio, incluindo redução da diversidade bacteriana e aumento de marcadores relacionados a processos inflamatórios em modelo experimental. Os autores também observaram alterações associadas à permeabilidade intestinal e ao ganho de peso em animais submetidos ao consumo do edulcorante. Entretanto, esses resultados devem ser interpretados considerando as diferenças entre modelos animais e a exposição humana real.

Além disso, Debras *et al.* (2023) identificaram associação entre o consumo de acessulfame de potássio e maior risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 em estudo

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

observacional. Entretanto, essa associação não permite afirmar que o edulcorante seja responsável pelo desenvolvimento da doença, uma vez que fatores relacionados ao padrão alimentar, estilo de vida e características metabólicas dos indivíduos também podem influenciar os resultados encontrados.

Dessa forma, considerando a quantidade limitada de estudos disponíveis e a heterogeneidade dos resultados, o acessulfame de potássio apresenta evidências que indicam a necessidade de monitoramento contínuo, principalmente em populações metabolicamente vulneráveis. Para aplicações farmacêuticas, sua escolha deve considerar não apenas sua capacidade de melhorar a palatabilidade, mas também a exposição total do paciente ao composto, incluindo fontes alimentares e medicamentosas.

Sacarina

A sacarina é um edulcorante de alta intensidade amplamente utilizado em formulações farmacêuticas devido ao seu elevado poder adoçante, estabilidade química e baixo custo. Esse composto pode ser encontrado em diferentes preparações orais disponíveis comercialmente, sendo utilizado principalmente para melhorar a palatabilidade de medicamentos. Entre os exemplos estão a solução oral de Novalgina®, contendo dipirona como princípio ativo (Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., 2024), o Fluimucil®, granulado para solução oral contendo acetilcisteína (Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda., 2024), e comprimidos mastigáveis de albendazol contendo sacarina sódica como edulcorante (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., 2025).

Os estudos avaliados nesta revisão apresentam resultados divergentes quanto aos possíveis efeitos metabólicos associados ao consumo da sacarina. Dessa forma, ainda não é possível estabelecer uma conclusão definitiva sobre seu impacto em indivíduos com diabetes mellitus ou resistência à insulina. Além disso, é importante considerar que grande parte das evidências disponíveis avalia a ingestão alimentar do composto, enquanto a exposição decorrente do uso farmacêutico depende da concentração utilizada na formulação, frequência de administração e duração do tratamento.

Dentre os estudos analisados, Gauthier, Milagro e Navas-Carretero (2024), Staber, Krawiel e McCarthy (2026) e Villagrán *et al.* (2020) relataram possíveis alterações na microbiota intestinal após exposição à sacarina em níveis compatíveis com a ingestão diária aceitável (IDA). Esses trabalhos sugerem que modificações na composição da microbiota podem estar associadas a alterações metabólicas, incluindo mudanças relacionadas ao metabolismo da glicose.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Em modelos experimentais, essas alterações foram associadas a maior intolerância à glicose e alterações em vias metabólicas relacionadas ao metabolismo de carboidratos e lipídios. Villagrán *et al.* (2020), por exemplo, observaram alterações na composição bacteriana intestinal após exposição à sacarina, incluindo aumento da relação entre grupos bacterianos como Firmicutes e Bacteroidetes, padrão também descrito em algumas condições metabólicas, como obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Entretanto, esses achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que alterações na microbiota não necessariamente representam um efeito clínico direto ou determinante para o desenvolvimento de doenças metabólicas.

De forma complementar, Debras *et al.* (2023) identificaram associação entre o consumo de sacarina e maior risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 em estudo observacional. Contudo, essa relação deve ser interpretada considerando possíveis fatores de confusão relacionados ao perfil alimentar, hábitos de vida e características metabólicas dos participantes, não sendo possível estabelecer uma relação causal direta.

Em contrapartida, Park *et al.* (2025) e Rathaus *et al.* (2024) não observaram alterações significativas em parâmetros glicêmicos após exposição à sacarina em indivíduos avaliados. Park *et al.* (2025) destacaram que a heterogeneidade dos resultados encontrados na literatura dificulta uma classificação definitiva quanto ao risco metabólico desse edulcorante, sendo necessária uma avaliação considerando características específicas da população, dose utilizada e tempo de exposição.

Assim, embora alguns estudos indiquem possíveis associações entre a sacarina e alterações metabólicas ou da microbiota intestinal, ainda existem limitações importantes relacionadas à extrapolação desses achados para o uso farmacêutico. Considerando a exposição geralmente reduzida proveniente de medicamentos em comparação ao consumo alimentar contínuo, são necessários estudos específicos que avaliem a segurança da sacarina como excipiente em populações com alterações metabólicas estabelecidas.

Ciclamato de sódio

O ciclamato de sódio é um edulcorante de alta intensidade frequentemente utilizado em associação com outros adoçantes, como sacarina sódica, sucralose ou sorbitol, principalmente com o objetivo de reduzir características sensoriais indesejáveis, como sabor residual. Esse composto pode ser encontrado em formulações farmacêuticas orais, como o NAC 600 mg®, xarope contendo acetilcisteína utilizado como auxiliar na expectoração (EMS Sigma Pharma Ltda., 2025), e a Aspirina C® efervescente, contendo ácido acetilsalicílico e ácido ascórbico (Bayer S.A., 2014).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Entre os estudos selecionados nesta revisão narrativa, apenas um avaliou especificamente o ciclamato de sódio, demonstrando uma limitação importante quanto à disponibilidade de evidências científicas sobre seus possíveis efeitos metabólicos. Villagrán *et al.* (2020) observaram que a exposição ao ciclamato, em concentrações compatíveis com a IDA, esteve associada a alterações na composição da microbiota intestinal em modelo experimental.

Segundo os autores, essas modificações envolveram alterações na proporção entre grupos bacterianos, incluindo Firmicutes e Bacteroidetes, padrões previamente descritos em indivíduos com alterações metabólicas. Além disso, o estudo sugeriu que alterações na microbiota poderiam estar relacionadas a modificações na tolerância à glicose e sensibilidade à insulina.

Entretanto, esses resultados devem ser interpretados considerando a limitação de evidências disponíveis, uma vez que foram obtidos a partir de um único estudo e principalmente em modelo experimental. A associação entre alterações na microbiota intestinal e alterações metabólicas apresenta mecanismos complexos, não permitindo afirmar que o consumo do ciclamato seja responsável diretamente pelo desenvolvimento de resistência à insulina ou diabetes mellitus tipo 2.

O estudo também discutiu possíveis mecanismos relacionados à inflamação intestinal, incluindo alterações na permeabilidade intestinal e liberação de componentes bacterianos, como lipopolissacarídeos, que podem participar de processos inflamatórios associados à resistência à insulina (Liauchonak *et al.*, 2019). Entretanto, a relevância clínica desses mecanismos em humanos ainda necessita de investigação.

Dessa forma, considerando a escassez de estudos, a ausência de avaliações específicas em populações com diabetes mellitus ou resistência à insulina e a necessidade de diferenciar exposição alimentar de exposição farmacêutica, o ciclamato de sódio permanece como um edulcorante cujo perfil metabólico necessita de maior investigação. Para seu uso em formulações farmacêuticas, devem ser considerados fatores como quantidade presente no medicamento, frequência de administração e exposição total do paciente ao composto.

Polióis

Os polióis são uma classe de edulcorantes nutritivos também denominados edulcorantes de corpo, devido ao seu poder adoçante geralmente inferior ao da sacarose e à capacidade de conferir características adicionais às formulações, como aumento de viscosidade e contribuição para a textura do produto. Essa classe inclui compostos como eritritol, maltitol, manitol, sorbitol e xilitol (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019). São álcoois de açúcares encontrados

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

naturalmente em determinados frutos e vegetais, podendo também ser obtidos por processos industriais, como a hidrogenação catalítica de carboidratos (Lenhart *et al.*, 2017).

Como exemplo de medicamento comercializado contendo esse tipo de edulcorante, destaca-se o Vonau Flash®, da Biolab, comprimido sublingual contendo cloridrato de ondansetrona indicado para o alívio de náuseas e vômitos. A formulação utiliza manitol, um poliol empregado como excipiente, além de aspartame, utilizado para contribuir com a palatabilidade do produto (Biolab Sanus Farmacêutica, 2025).

No Brasil, alguns polióis são autorizados para utilização sob a condição de *quantum satis*, ou seja, em quantidade suficiente para atingir o efeito tecnológico desejado, desde que sejam respeitadas as boas práticas de fabricação e que sua utilização não tenha como objetivo mascarar falhas de qualidade do produto (Anvisa, 2024). Dessa forma, a avaliação da exposição a esses compostos em medicamentos deve considerar a quantidade efetivamente presente na formulação, a frequência de administração e a duração do tratamento.

Os achados relacionados aos polióis foram limitados ao estudo de Gauthier, Milagro e Navas-Carretero (2024), que observou alterações na microbiota intestinal associadas ao consumo desses compostos, incluindo aumento da população de bactérias do gênero *Bifidobacterium*, microrganismos frequentemente associados a efeitos benéficos na microbiota intestinal. Entretanto, as doses utilizadas no estudo experimental foram superiores às exposições normalmente esperadas pelo uso farmacêutico, limitando a extrapolação direta desses resultados para pacientes.

Considerando a quantidade reduzida de evidências disponíveis e a ausência de estudos específicos avaliando a utilização de polióis como excipientes farmacêuticos em pacientes com diabetes ou resistência à insulina, não é possível estabelecer conclusões definitivas quanto ao seu perfil metabólico nessa população. Assim, embora apresentem características tecnológicas favoráveis, são necessários estudos adicionais para uma avaliação mais abrangente de sua segurança.

Estévia (*Stevia rebaudiana*)

A estévia, classificada como um edulcorante natural, apresenta aplicação tanto na indústria alimentícia quanto em formulações farmacêuticas devido à presença de glicosídeos de esteviol responsáveis pelo sabor adocicado característico (Borojeni *et al.*, 2017). Como exemplos de produtos disponíveis comercialmente contendo esse edulcorante, podem ser citados suplementos alimentares como Colágeno Hidrolisado 2 em 1 Maxinutri e Equaliv Magnésio Inositol, que utilizam estévia ou associação entre estévia e taumatina como agentes edulcorantes (Consulta Remédios, 2023; Equaliv, 2023).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Esse edulcorante é obtido a partir das folhas de *Stevia rebaudiana*, que apresentam principalmente glicosídeos de esteviol, como o rebaudiosídeo A e o esteviosídeo. Esses compostos apresentam estrutura semelhante e possuem como molécula comum o esteviol, responsável pela via metabólica compartilhada entre os diferentes glicosídeos (Purkayastha *et al.*, 2016).

Após a ingestão oral, os glicosídeos de esteviol alcançam o trato gastrointestinal, onde são metabolizados pela microbiota intestinal, formando esteviol e glicose. A glicose liberada nesse processo é utilizada pelas bactérias intestinais, enquanto o esteviol é absorvido e posteriormente metabolizado no fígado por conjugação com ácido glicurônico, sendo eliminado principalmente pelas fezes (Geuns *et al.*, 2007).

Em relação aos possíveis efeitos metabólicos, Abbas Momtazi-Borojeni *et al.* (2017) demonstraram que os glicosídeos de esteviol podem influenciar a atividade das células beta pancreáticas, estimulando a secreção de insulina em modelos experimentais e apresentando possíveis efeitos relacionados ao controle glicêmico. Entretanto, esses resultados devem ser interpretados considerando as características dos modelos utilizados e a necessidade de confirmação em diferentes populações.

Estudos de Rathaus *et al.* (2024) e Stephens-Camacho *et al.* (2018) apresentaram resultados compatíveis com esses achados, demonstrando redução da glicemia e aumento da sensibilidade à insulina em modelos experimentais após administração de estévia. Dessa forma, os dados disponíveis sugerem um potencial metabólico favorável desse edulcorante, embora ainda sejam necessárias evidências clínicas mais robustas para estabelecer benefícios específicos em pacientes com diabetes ou resistência à insulina.

Apesar desses resultados, a utilização da estévia em formulações farmacêuticas apresenta desafios tecnológicos relacionados principalmente ao sabor residual característico dos glicosídeos de esteviol. Essa característica pode representar uma limitação quando associada a formulações contendo ingredientes ativos de origem vegetal, que frequentemente apresentam propriedades organolépticas marcantes. Nesse contexto, a associação entre o sabor residual da estévia e características sensoriais dos princípios ativos pode comprometer a palatabilidade final da preparação (Cardello, Silva, Damásio, 1999; Singh *et al.*, 2020).

Quanto à estabilidade, estudos indicam que os glicosídeos de esteviol apresentam resistência térmica adequada para diferentes aplicações, característica relevante no desenvolvimento de formulações farmacêuticas submetidas a processos tecnológicos envolvendo variações de temperatura. A estabilidade dos excipientes é um fator importante para

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

evitar alterações estruturais e formação de produtos de degradação durante fabricação e armazenamento dos medicamentos (Stephens-Camacho *et al.*, 2018; Albino, 2013).

O estudo de Gauthier *et al.* (2024) avaliou possíveis alterações da microbiota intestinal associadas ao consumo de estévia. De acordo com os autores, indivíduos que receberam aproximadamente 75% da IDA do composto (180 mg/dia) apresentaram modificações na composição bacteriana intestinal, incluindo redução de bactérias do gênero *Prevotella* e aumento de espécies como *bacteroides coprophilus*, *Parabacteroides goldsteinii* e *Lachnospira* spp. Essas alterações envolvem microrganismos associados a diferentes funções metabólicas e imunológicas, porém o significado clínico dessas modificações ainda permanece em investigação.

Além disso, esse foi o único estudo identificado na presente revisão que avaliou diretamente os efeitos da estévia sobre a microbiota intestinal, demonstrando uma lacuna de conhecimento quanto aos possíveis impactos desse edulcorante nesse aspecto. Também é importante destacar que a dose utilizada correspondeu a uma proporção elevada da IDA, podendo representar uma exposição superior àquela normalmente observada em formulações farmacêuticas.

Entretanto, resultados distintos foram observados por Simoens *et al.* (2022), que avaliaram o efeito da administração crônica de estévia e de metabólitos do esteviol em modelos animais com diabetes tipo 2. O estudo demonstrou que o esteviol isolado não apresentou redução significativa da glicemia, enquanto o glicuronídeo de esteviol apresentou efeito hipoglicemiante nos animais avaliados. Esses resultados reforçam a necessidade de compreender melhor a relação entre metabolismo dos glicosídeos de esteviol e seus possíveis efeitos fisiológicos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho atingiu o objetivo proposto ao reunir e sintetizar as informações disponíveis na literatura científica acerca do perfil de segurança dos principais edulcorantes utilizados em formulações farmacêuticas, considerando seus possíveis efeitos metabólicos em indivíduos com diabetes mellitus e resistência à insulina.

A análise das evidências disponíveis demonstrou a relevância da investigação dos efeitos associados ao uso desses excipientes, especialmente diante da necessidade de compreender possíveis impactos metabólicos relacionados à sua utilização em formulações destinadas a populações metabolicamente vulneráveis. Entretanto, destaca-se que a maior parte dos estudos encontrados avaliou a exposição aos edulcorantes em contexto alimentar ou

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

experimental, havendo limitada disponibilidade de dados específicos relacionados ao uso como excipientes farmacêuticos.

As evidências analisadas apresentaram heterogeneidade quanto aos delineamentos experimentais, doses utilizadas, tempo de exposição e desfechos avaliados, dificultando a comparação direta entre os estudos e a determinação de um único edulcorante como a opção mais adequada para pacientes com diabetes ou resistência à insulina. Entre os compostos avaliados, aspartame e sacarina apresentaram maior quantidade de associações relacionadas a possíveis alterações metabólicas desfavoráveis, enquanto a estévia apresentou resultados potencialmente mais favoráveis em alguns estudos, embora ainda sejam necessárias investigações adicionais para confirmar esses achados.

Além disso, os resultados evidenciaram divergências na literatura quanto aos efeitos dos edulcorantes sobre parâmetros como glicemia, sensibilidade à insulina e microbiota intestinal, reforçando a necessidade de estudos mais padronizados e direcionados ao contexto farmacêutico. A ausência de informações suficientes sobre concentrações utilizadas em medicamentos, frequência de administração e exposição prolongada limita a extrapolação dos dados disponíveis para a prática farmacêutica.

Dessa forma, são necessários estudos adicionais que avaliem especificamente a segurança dos edulcorantes empregados como excipientes em formulações farmacêuticas, considerando diferentes condições clínicas e padrões de uso, a fim de ampliar a compreensão sobre seus possíveis impactos metabólicos e contribuir para o desenvolvimento tecnológico de medicamentos mais adequados a populações com alterações metabólicas.

REFERÊNCIAS

ABBAS MOMTAZI-BOROJENI, A.; ESMAEILI, S. A.; ABDOLLAHI, E.; SAHEBKAR, A. A review on the pharmacology and toxicology of steviol glycosides extracted from Stevia rebaudiana. Current Pharmaceutical Design, 2017. DOI: https://doi.org/10.2174/1381612822666161021142835.

ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. Albendazol 400 mg: comprimido mastigável – bula do profissional de saúde. Guarulhos: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., 2025. Disponível em: https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/pro/Bula-Albendazol-Biosintetica-Ache-Profissional-Consulta-Remedios.pdf. Acesso em: 13 jun. 2026.

ALARCÓN, M. D. L.; HERNÁNDEZ, A. J.; CRUZ, P. S. Drug excipients. Necessary, but not harmless. Farmacéuticos Comunitarios, v. 17, n. 4, p. 65–80, 2025. DOI: https://doi.org/10.33620/FC.2173-9218.2026.11.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ALBINO, S. E. Desenvolvimento de formulações sólidas orais de dexametasona e clindamicina para administração pediátrica. 2013. 115 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Bioengenharia – Ramo Engenharia Biomédica) – Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto, Porto, 2013. Disponível em: repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/69433/2/27462.pdf. Acesso em: 29 maio 2026.

BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, v. 72, n. 3, p. 400–406, jun. 2006. DOI: https://doi.org/10.1590/S0034-72992006000300018.

BAYER S.A. Aspirina C® (ácido acetilsalicílico 400 mg + ácido ascórbico 240 mg): bula do paciente. São Paulo: Bayer S.A., 2014. Disponível em: https://www.farmaciaipam.com.br/_uploads/ProdutoDownload/produto_522.pdf. Acesso em: 15 jun. 2026.

BENEGRIP MULTI: paracetamol, cloridrato de fenilefrina, maleato de carbinoxamina. Responsável técnica: Luciana Lopes da Costa. Barueri: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A., 2026. Bula de medicamento. Disponível em: https://www.benegrip.com.br/bula-benegrip-multi. Acesso em: 11 jun. 2026.

BERRY, C.; BRUSICK, D.; COHEN, S. M.; HARDISTY, J. F.; GROTZ, V. L.; WILLIAMS, G. M. Sucralose non-carcinogenicity: a review of the scientific and regulatory rationale. Nutrition and Cancer, v. 68, n. 8, p. 1247–1261, 2016. DOI: https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1224366.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Uso de edulcorantes em alimentos: documento para discussão regulatória. Gerência-Geral de Alimentos. Brasília, DF: Anvisa, set. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/DocumentodeBasesobreEdulcorantes.pdf. Acesso em: 15 jun. 2026.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 18, de 24 de março de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 2008. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/legislacao/2008/marco/informe-eletronico-de-legislacao-em-saude-n58-27.03.2008/legislacaofederal/u_rs-anvs-rdc-18_240308.pdf?attach=true. Acesso em: 15 jun. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 727, de 1º de julho de 2022. Dispõe sobre a rotulagem dos alimentos embalados. Disponível em: https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/0/Resolucao+da+Diretoria+Colegida+-+RDC+n%C2%BA+727%2C+de+01-07-2022.pdf/711709f9-f94c-2185-f899-4970e0922c21?t=1746710121752. Acesso em: 15 jun. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa – IN nº 211, de 1º de março de 2023. Estabelece as funções tecnológicas, os limites máximos e as condições de uso para os aditivos alimentares e os coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em alimentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2 mar. 2023. Seção 1. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-211-de-1-de-marco-de-2023-468509746. Acesso em: 15 jun. 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z: diabetes. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/diabetes. Acesso em: 15 jun. 2026.
BRASIL. Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos. 1. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/vocabulario-controlado.pdf. Acesso em: 15 jun. 2026.

BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA. Vonau Flash® (cloridrato de ondansetrona): bula do paciente. Taboão da Serra, SP: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda., 2025. Disponível em: https://cdn.biolabfarma.com.br/imagens/7896241296523-Bula.Pdf. Acesso em: 15 jun. 2026.

CAMPOS, D.; ALVES, N.; SILVA, T. Estudo de pré-formulação e desenvolvimento de pó efervescente contendo ácido acetilsalicílico. Farmácia e Ciência, v. 3, p. 20–33, 2012. Disponível em: https://www.yumpu.com/pt/document/read/30752689/estudo-de-pra-formulaaao-e-unileste/1. Acesso em 15 jun. 2026.

CARDELLO, H. M. A. B.; SILVA, M. A. A. P.; DAMÁSIO, M. H. Análise tempo-intensidade dos gostos doce e amargo de extrato de folhas de estévia (*Stevia rebaudiana* Bertoni) em doçura equivalente a sacarose. *Food Science and Technology*, Campinas, v. 19, n. 1, p. 8–14, jan. 1999. DOI: https://doi.org/10.1590/S0101-20611999000100004.

CAROCHO, M.; MORALES, P.; FERREIRA, I. C. F. R. Sweeteners as food additives in the XXI century: a review of what is known, and what is to come. *Food and Chemical Toxicology*, v. 107, p. 302–317, set. 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.06.046.

CAROLINA, A.; ARAÚJO, F.; DE FÁTIMA BORIN, M. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. *Brasília Médica*, 2012. Disponível em: http://www.rbm.org.br/export-pdf/125/v49n4a06.pdf. Acesso em: 16 jun. 2026.

CASARIN, D. E.; DONADEL, G.; DALMAGRO, M.; OLIVEIRA, P. C. de; CERANTO, D. de C. F. B.; ZARDETO, G. Diabetes mellitus: causas, tratamento e prevenção / Diabetes mellitus: causes, treatment and prevention. *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 10062–10075, 2022. DOI: https://doi.org/10.34117/bjdv8n2-107.

CHATTOPADHYAY, S.; RAYCHAUDHURI, U.; CHAKRABORTY, R. Artificial sweeteners – a review. *Journal of Food Science and Technology*, v. 51, n. 4, p. 611–621, 21 abr. 2014. DOI: https://doi.org/10.1007/s13197-011-0571-1.

CHOUDHARY, A. K.; PRETORIUS, E. Revisiting the safety of aspartame. *Nutrition Reviews*, v. 75, n. 9, p. 718–730, 1 set. 2017. DOI: https://doi.org/10.1093/nutrit/nux035.

CONSULTA REMÉDIOS. Cimegripe 77C: bula, para que serve e como usar. Revisado por Karime Halmenschlager Sleiman. Atualizado em 16 abr. 2025. Disponível em: https://consultaremedios.com.br/cimegripe-77c/bula. Acesso em: 10 jun. 2026.

CONSULTA REMÉDIOS. Colágeno Hidrolisado 2 em 1 Maxinutri: bula, para que serve e como usar. Revisado por Karime Halmenschlager Sleiman. 2023. Disponível em:

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

https://consultaremedios.com.br/colageno-hidrolisado-2-em-1-maxinutri/bula. Acesso em: 8 jun. 2026.

CORRÊA, F.; NOGUEIRA, V. G.; BEVILÁCQUA, M. de F.; GOMES, M. de B. Avaliação da secreção e resistência insulínica em indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose: do metabolismo normal ao diabetes mellitus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 9, p. 1498–1505, dez. 2007. DOI: https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000900013.

DAHER, M. I.; MATTA, J. M.; ABDEL NOUR, A. M. Non-nutritive sweeteners and type 2 diabetes: should we ring the bell? *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 155, p. 107786, set. 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107786.

DAILYMED. Label: ADVIL- ibuprofen sodium tablet, coated. Bethesda: National Library of Medicine; National Institutes of Health, 2025. Disponível em: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5be198b8-396e-4b44-8819-e2e3b5d2ad0e. Acesso em: 11 jun. 2026.

DEBRAS, C.; DESCHASAUX-TANGUY, M.; CHAZELAS, E.; SELLEM, L.; DRUESNE-PECOLLO, N.; ESSEDDIK, Y.; SZABO DE EDELENYI, F.; AGAËSSE, C.; DE SA, A.; LUTCHIA, R.; JULIA, C.; KESSE-GUYOT, E.; ALLÈS, B.; GALAN, P.; HERCBERG, S.; HUYBRECHTS, I.; COSSON, E.; TATULASHVILI, S.; SROUR, B.; TOUVIER, M. Artificial sweeteners and risk of type 2 diabetes in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Diabetes Care*, v. 46, n. 9, p. 1681–1690, 1 set. 2023. DOI: https://doi.org/10.2337/dc23-0206.

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, v. 14, n. 3, p. 173–194, 1 mar. 1991. DOI: https://doi.org/10.2337/diacare.14.3.173.

DINIZ, J. A.; PEDREIRA, M.; MOORE, S.; DALA-PAULA, B. Edulcorantes artificiais: regulamentação no Brasil, implicações tecnológicas na produção de alimentos e na saúde. *Revista Uningá*, v. 59, p. eUJ4280, 31 ago. 2022. DOI: https://doi.org/10.46311/2318-0579.59.eUJ4280.

DR.CONSULTA. Bula do Clavulin BD Suspensão. São Paulo: dr.consulta, 8 jan. 2019. Disponível em: https://drconsulta.com/conteudo/clavulin-bd-suspensao-bula/. Acesso em: 10 jun. 2026.

EFFENBERGER, M.; TILG, H. Potential health risks of artificial sweeteners. *Annual Review of Medicine*, v. 31, p. 27, 2026. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev-med-043024-012626.

EMS SIGMA PHARMA LTDA. NAC® (acetilcisteína): bula para profissional de saúde. Hortolândia, SP: EMS Sigma Pharma Ltda., 2025. Disponível em: https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/pro/Bula-Nac-Profissional-Consulta-Remedios.pdf. Acesso em: 15 jun. 2026.

EQUALIV. Magnésio Inositol. São Paulo: Equaliv, 2023. Disponível em: https://equaliv.com.br/produtos/magnesio-inositol/. Acesso em: 8 jun. 2026.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Sweeteners. *EFSA Journal*, Parma, 2019. Disponível em: https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/sweeteners. Acesso em: 9 jun. 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

GAUTHIER, E.; MILAGRO, F. I.; NAVAS-CARRETERO, S. Effect of low- and non-calorie sweeteners on the gut microbiota: a review of clinical trials and cross-sectional studies. *Nutrition*, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112237.

GEUNS, J. M. C.; BUYSE, J.; VANKEIRSBILCK, A.; TEMME, E. H. Metabolism of stevioside by healthy subjects. *Experimental Biology and Medicine*, 2007. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17202597/. Acesso em: 15 jun. 2026.

GONÇALVES BERTONHI, L.; CHIODA, J.; DIAS, R. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica / Type 2 diabetes mellitus: clinical aspects, treatment and dietary management. *Atena Editora*, 2018. DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.25723310511.

HUMPHRIES, P.; PRETORIUS, E.; NAUDÉ, H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 62, n. 4, p. 451–462, 8 abr. 2008. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602866.

INFINITY PHARMA. Laudo técnico de análise: Sucralose. Campinas: Infinity Pharma, 2023. Disponível em: https://www.infinitypharma.com.br/wp-content/uploads/2023/06/Sucralose.pdf. Acesso em: 11 jun. 2026.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 11. ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2025. Disponível em: https://diabetesatlas.org. Acesso em: 11 jun. 2026.

JAIN, A. B.; LAI, V. Medication-induced hyperglycemia and diabetes mellitus: a review of current literature and practical management strategies. *Diabetes Therapy*, v. 15, n. 9, p. 2001–2025, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s13300-024-01628-0.

JAIN, T.; GROVER, K.; SCHOLAR, P. H. D. Sweeteners in human nutrition. *International Journal of Health Sciences & Research*, v. 5, p. 439, 2015. Disponível em: https://www.ijhsr.org/IJHSR_Vol.5_Issue.5_May2015/61.pdf. Acesso em: 16 jun. 2026.

KAR, M.; CHOURASIYA, Y.; MAHESHWARI, R.; TEKADE, R. Current developments in excipient science. In: *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. Elsevier, 2019. p. 29–83. DOI: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817909-3.00002-9.

KEPPRA: levetiracetam. Responsável técnico: Silvio Luiz Tiezzi Cardoso. Curitiba: Drogarias On Line Agência de Farmácias S.A., 2025. Bula de medicamento. Disponível em: https://consultaremedios.com.br/keppra/bula. Acesso em: 11 jun. 2026.

KERLIN, R. L.; LI, X. Pathology in non-clinical drug safety assessment. In: *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology*. Elsevier, 2013. v. 2, p. 725–750. DOI: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00024-8.

LIAUCHONAK, I.; QORRI, B.; DAWOUD, F.; RIAT, Y.; SZEWCZUK, M. R. Non-nutritive sweeteners and their implications on the development of metabolic syndrome. *Nutrients*, v. 11, n. 3, p. 644, 16 mar. 2019. DOI: https://doi.org/10.3390/nu11030644.

LUIZ, L. C.; VARELLA, C. S. F.; SILVA, D. D. M.; BRANDÃO, D. L.; BATISTA, Rafaela; FREITAS, R. P. Utilizando espectroscopia de energia dispersiva (EDS) para comparação de medicamentos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

genéricos e similar com o seu referência. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, v. 19, n. 3, p. 179–186, 2015. DOI: https://doi.org/10.4034/RBCS.2015.19.03.02.

MAGNUSON, B. A.; CARAKOSTAS, M. C.; MOORE, N. H.; POULOS, S. P.; RENWICK, A. G. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutrition Reviews*, v. 74, n. 11, p. 670–689, nov. 2016.

MAGNUSON, B. A.; ROBERTS, A.; NESTMANN, E. R. Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*, 1 ago. 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.047.

NICOLUCI, Í. G.; TAKEHARA, C. T.; BRAGOTTO, A. P. A. Edulcorantes de alta intensidade: tendências de uso em alimentos e avanços em técnicas analíticas. *Química Nova*, v. 45, n. 2, p. 207–217, 2022. DOI: https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170828.

GOOGLE. NotebookLM. Mountain View: Google, 2025. Disponível em: https://notebooklm.google/. Acesso em: 11 jul. 2026.

OGASSAVARA, D.; FERREIRA, T. da S.; TERTULIANO, I. W.; BARTHOLOMEU, D.; COSTA, J. F.; MONTIEL, J. M. Trilhas metodológicas para a revisão narrativa: orientações pragmáticas para sua elaboração. *Ensino & Pesquisa*, União da Vitória, v. 23, n. 3, p. 308–318, ago./dez. 2025. DOI: https://doi.org/10.33871/23594381.2025.23.3.10317.

PURKAYASTHA, S.; MARKOSYAN, A.; PRAKASH, I.; BHUSARI, S.; PUGH, G. Jr.; LYNCH, B.; ROBERTS, A. Steviol glycosides in purified stevia leaf extract sharing the same metabolic fate. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 77, p. 125–133, jun. 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.02.015.

RATHAUS, M.; AZEM, L.; LIVNE, R.; RON, S.; RON, I.; HADAR, R.; EFRONI, G.; AMIR, A.; BRAUN, T.; HABERMAN, Y.; TIROSH, A. Long-term metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Molecular Metabolism*, v. 88, 1 out. 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2024.101985.

ROBERTS, A.; RENWICK, A. G.; SIMS, J.; SNODIN, D. J. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food and Chemical Toxicology*, v. 38, p. 31–41, jul. 2000. DOI: https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00026-0.

ROMO-ROMO, A.; AGUILAR-SALINAS, C. A.; GÓMEZ-DÍAZ, R. A.; BRITO-CÓRDOVA, G. X.; GÓMEZ-VELASCO, D. V.; LÓPEZ-ROCHA, M. J.; ALMEDA-VALDÉS, P. Non-nutritive sweeteners: evidence on their association with metabolic diseases and potential effects on glucose metabolism and appetite. *Revista de Investigación Clínica*, v. 69, n. 3, p. 129–138, maio 2017. DOI: https://doi.org/10.24875/ric.17002141.

ROMO-ROMO, A.; AGUILAR-SALINAS, C. A.; BRITO-CÓRDOVA, G. X.; GÓMEZ-DÍAZ, R. A.; ALMEDA-VALDÉS, P. Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 108, n. 3, p. 485–491, 1 set. 2018. DOI: https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy152.

SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. Novalgina®: dipirona monoidratada 500 mg/mL, solução oral (gotas) – bula do paciente. Campinas: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., 2024. Disponível em: https://www.novalgina.com.br/bulas/solucao-oral-gotas-500mg.pdf. Acesso em: 13 jun. 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

SHAHER, S. A. A.; MIHAILESCU, D. F.; AMUZESCU, B. Aspartame safety as a food sweetener and related health hazards. *Nutrients*, v. 15, n. 16, p. 3627, 18 ago. 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/nu15163627.

SILVA, K. S. C.; SANTOS, R. Y. Formas farmacêuticas inovadoras: importância da adesão ao tratamento medicamentoso na pediatria. 2022. 36 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário Brasileiro (UNIBRA), Recife, 2022. Disponível em: https://www.grupounibra.com/repositorio/FARMA/2022/formas-farmaceuticas-inovadoras-importancia-da-adesao-ao-tratamento-medicamentoso-na-pediatria55.pdf. Acesso em: 10 jun. 2026.

SIMOENS, C.; WUYTS, C.; KHODAPARAST, L.; KHODAPARAST, L.; GOSCINNY, S.; VAN HOECK, E.; VAN LOCO, J.; PHILIPPAERT, K.; SCHUEREN, B.; VENNEKENS, R. Steviol, the aglycon of steviol glycosides, does not reduce hyperglycemia in mice with type 2 diabetes. *Phytomedicine Plus*, v. 2, n. 4, 1 nov. 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100362.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Edulcorantes: nota técnica*. São Paulo: SBD, 2025. Disponível em: https://diabetes.org.br. Acesso em: 11 jun. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diagnóstico e tratamento. 2019. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/diagnostico-e-tratamento. Acesso em: 10 jun. 2026.

STABER, C.; KRAWIEL, D.; MCCARTHY, R. R. The impact of artificial sweeteners on bacterial physiology and microbiome. *Trends in Microbiology*, 1 maio 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tim.2026.01.010.

STEPHENS-CAMACHO, N. A.; VALDEZ-HURTADO, S.; LASTRA-ZAVALA, G.; FELIX-IBARRA, L. I. Consumo de edulcorantes no nutritivos: efectos a nivel celular y metabólico. *Perspectivas en Nutrición Humana*, v. 20, n. 2, p. 185–202, 15 jul. 2018. DOI: https://doi.org/10.17533/udea.penh.v20n2a06.

TROSZYŃSKA, A. Non-nutrient bioactive substances in food of plant origin causing bitterness and astringency. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, Olsztyn, v. 13/54, n. SI 1, p. 65–73, 2004. Disponível em: https://journal.pan.olsztyn.pl/NON-NUTRIENT-BIOACTIVE-SUBSTANCES-IN-FOOD-OF-PLANT-ORIGIN-CAUSING-BITTERNESS-AND,98619,0,2.html. Acesso em: 17 jun. 2026.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Aspartame and other sweeteners in food*. Silver Spring: FDA, 2025. Disponível em: https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/aspartame-and-other-sweeteners-food. Acesso em: 11 jun. 2026.

URSINO, M. G.; POLUZZI, E.; CARAMELLA, C.; DE PONTI, F. Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 60, n. 1, p. 93–105, jun. 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.02.010.

VERRI FRAGA, P.; FREITAS, G. Excipientes comumente utilizados em cápsulas e novas perspectivas. *Revista UNINGÁ*, v. 46, p. 46–50, 2015. DOI: https://doi.org/10.46311/2318-0579.46.eUJ1242.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

VILLAGRÁN, M.; LANUZA, F.; DÍAZ, A.; MARTÍNEZ-SANGUINETTI, M.; PETERMANN-ROCHA, F.; TRONCOSO-PANTOJA, C.; LEIVA, A. M.; MARDONES, L.; CELIS-MORALES, C. The bitter reality of non-nutritive sweeteners: a global perspective applied to the Chilean context. *Revista Chilena de Nutrición*, 2020. DOI: https://doi.org/10.4067/S0717-75182020000100125.

ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA. Fluimucil®: acetilcisteína 600 mg granulado para solução oral – bula do paciente. São Paulo: Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda., 2024. Disponível em: https://fluimucil.com.br/wp-content/uploads/2025/11/Fluimucil-Bula-Granulado-600mg.pdf. Acesso em: 13 jun. 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.