

Efeito da sucralose na sinalização intestinal e na regulação da homeostase energética

Effect of sucralose on intestinal signaling and the regulation of energy homeostasis

Filipa Fernandes Carvalho

ORIENTADO POR: DRA. ANA CATARINA CAMPOS DE OLIVEIRA COELHO

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2026



Resumo

A sucralose é um dos adoçantes não nutritivos mais utilizados como alternativa ao açúcar. A identificação de recetores do sabor doce no trato gastrointestinal levantou a hipótese de que este adoçante poderia influenciar mecanismos de sinalização intestinal envolvidos na secreção de hormonas intestinais e, consequentemente, na regulação da homeostase glicémica e energética. Os estudos revistos demonstram que a sucralose não promove alterações relevantes da secreção de incretinas, da resposta glicometabólica ou da sensibilidade à insulina. Embora alguns estudos tenham descrito modificações destes parâmetros após exposição prolongada, estes resultados não foram confirmados de forma reprodutível. De igual modo, não foram observadas alterações da saciedade, da ingestão energética, do comportamento alimentar ou do peso corporal. Em suma, os resultados sugerem que a ativação dos recetores intestinais do sabor doce pela sucralose constitui apenas um dos múltiplos mecanismos envolvidos na regulação da homeostase energética, sendo insuficiente, por si só, para reproduzir as respostas fisiológicas desencadeadas pela glicose. Assim, esta revisão reforça que a sucralose não parece exercer efeitos fisiologicamente relevantes sobre os mecanismos envolvidos na regulação da homeostase energética em humanos. Contudo, a inconsistência dos resultados, associada à heterogeneidade metodológica dos estudos e à limitada evidência clínica disponível, justifica o desenvolvimento de ensaios clínicos que permitam tirar conclusões sustentadas dos efeitos da exposição à sucralose.

Palavras-Chave

Sucralose; Adoçantes não nutritivos; Recetores do sabor doce; Incretinas; Homeostase energética

Abstract

Sucralose is one of the most widely used non-nutritive sweeteners as an alternative to sugar. The identification of sweet taste receptors in the gastrointestinal tract has raised the hypothesis that this sweetener could influence intestinal signaling mechanisms involved in the secretion of gut hormones and, consequently, in the regulation of glycemic and energy homeostasis. The reviewed studies demonstrate that sucralose does not promote relevant changes in incretin secretion, glycometabolic response, or insulin sensitivity. Although some studies have described modifications of these parameters after prolonged exposure, these results have not been reproducibly confirmed. Similarly, no changes in satiety, energy intake, eating behavior, or body weight were observed. In summary, the results suggest that the activation of intestinal sweet taste receptors by sucralose is only one of the multiple mechanisms involved in the regulation of energy homeostasis, and is insufficient, by itself, to reproduce the physiological responses triggered by glucose. Thus, this review reinforces that sucralose does not appear to exert physiologically relevant effects on the mechanisms involved in the regulation of energy homeostasis in humans. However, the inconsistency of the results, associated with the methodological heterogeneity of the studies and the limited clinical evidence available, justifies the development of clinical trials that allow for drawing substantiated conclusions about the effects of sucralose exposure.

Keywords

Sucralose; Non-nutritive sweeteners; Sweet taste receptors; Incretins; Energy Homeostasis

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ANN - Adoçantes não nutritivos

CCK - Colecistocinina

DM2 - Diabetes *Mellitus* tipo 2

EFSA - Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar

GIP - *Glucose-dependent insulintropic polypeptide*

GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1*

GLUT2 - *Glucose Transporter 2*

IDA - Ingestão Diária Aceitável

IP3 - Inositol Trifosfato

PLCB2 - Fosfolipase CB2

PYY - *Peptide YY*

SGLT1 - *Sodium-glucose Co-Transporter 1*

STR - *Sweet Taste Receptor*

T1R2 - *Taste Receptor type 1 member 2*

T1R3 - *Taste Receptor type 1 member 3*

TRPM5 - Canal catiónico de potencial recetor transitório da subfamília M, membro

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Sumário	iv
Introdução.....	1
Objetivos	3
Metodologia	3
Desenvolvimento	4
1. Características e metabolismo da sucralose.....	4
2. O intestino como órgão sensorial e endócrino	5
3. Recetores intestinais do sabor doce	6
4. Efeito da sucralose na secreção de incretinas	7
5. Sucralose e regulação da homeostase energética	9
5.1. Saciedade e esvaziamento gástrico	10
5.2. Ingestão energética, comportamento alimentar e peso corporal	11
Análise Crítica	12
Conclusões	14
Referências	16
Declaração de Utilização de IA Generativa	19

Introdução

O elevado consumo de alimentos e bebidas ricos em açúcar tem sido associado ao desenvolvimento de diversos desfechos adversos para a saúde, como obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), síndrome metabólica e doenças cardiovasculares^(1, 2). Neste contexto, a redução da ingestão de açúcares livres tornou-se uma prioridade nas recomendações nutricionais e estratégias de saúde pública, impulsionando a procura por alternativas capazes de manter a palatabilidade alimentar sem contribuir significativamente para a ingestão energética.

Os adoçantes não nutritivos (ANN) surgiram, assim, como substitutos do açúcar amplamente utilizados na indústria alimentar e têm vindo a assumir um papel cada vez mais relevante nos padrões alimentares da população, estando presentes em produtos dietéticos e bebidas de baixo teor calórico⁽²⁻⁴⁾. Entre os diferentes ANN disponíveis, a sucralose destaca-se pela sua ampla utilização, elevada estabilidade térmica e intenso poder adoçante, que é cerca de 600 vezes superior ao do açúcar comum^(5, 6).

Inicialmente considerada metabolicamente inerte, a sucralose foi durante vários anos vista como uma alternativa segura ao açúcar, particularmente em indivíduos com obesidade e diabetes⁽⁵⁾. Contudo, o crescente interesse científico pelos ANN tem vindo a desafiar a ideia de que estes compostos exercem apenas efeitos gustativos. Evidência recente sugere que a sucralose poderá interagir com mecanismos fisiológicos envolvidos na deteção intestinal de nutrientes, influenciando respostas metabólicas relacionadas com a homeostase glicémica e energética^(1, 7).

Atualmente, reconhece-se que o trato gastrointestinal desempenha funções que vão além da digestão e absorção de nutrientes, atuando também como um importante órgão sensorial e endócrino⁽⁸⁾. A presença de recetores do sabor doce, nomeadamente T1R2/T1R3, em células enteroendócrinas intestinais permite a deteção luminal de compostos doces, incluindo a glicose e ANN, como a sucralose, desencadeando vias de sinalização associadas à secreção hormonal, ao transporte de glicose e à regulação do metabolismo pós-prandial^(9, 10). Entre os principais mecanismos propostos encontra-se a modulação da secreção de hormonas intestinais, particularmente das incretinas *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP)^(9, 11), bem como de outras hormonas, como o *peptide YY* (PYY), a colecistocinina (CCK) e a grelina. Em conjunto, estas hormonas participam na regulação da secreção de insulina, da homeostase glicémica, da saciedade e da motilidade gastrointestinal, contribuindo para a manutenção da homeostase energética^(8, 12, 13). Paralelamente, a ativação dos recetores intestinais do sabor doce poderá também influenciar a expressão de transportadores intestinais de glicose, nomeadamente o *sodium-glucose cotransporter 1* (SGLT1) e o *glucose transporter 2* (GLUT2), podendo influenciar a absorção intestinal de glicose e a resposta metabólica pós-prandial^(9, 12).

Apesar dos mecanismos fisiológicos propostos, a evidência científica disponível permanece inconsistente e, por vezes, contraditória. Enquanto alguns estudos demonstram que a ingestão de sucralose poderá influenciar a secreção de incretinas, a sensibilidade à insulina e a resposta glicémica pós-prandial, outros não identificam efeitos metabólicos significativos. Deste modo, considerando a crescente utilização da sucralose e a persistência de controvérsia relativamente

aos seus potenciais efeitos metabólicos, torna-se relevante aprofundar o conhecimento acerca da sua interação com os mecanismos de sinalização intestinal e do seu possível impacto na regulação da homeostase energética.

Objetivos

A presente revisão temática tem como objetivo analisar, através da evidência científica disponível, os efeitos da sucralose na sinalização intestinal e as suas potenciais repercussões na homeostase energética, explorando os mecanismos envolvidos na deteção do sabor doce, na resposta enteroendócrina e na regulação metabólica.

Metodologia

A pesquisa bibliográfica desta revisão temática foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Google Scholar, entre os meses de abril e junho de 2026. Numa fase inicial, foi definida uma estratégia de pesquisa com base nos objetivos do trabalho, utilizando as seguintes expressões: (“*sucralose*” OR “*non-nutritive sweeteners*”) AND (“*sweet taste receptors*”) e (“*sucralose*” OR “*non-nutritive sweeteners*”) AND (“*energy homeostasis*”). Com o decorrer da pesquisa, recorreu-se a combinações de termos mais específicos, nomeadamente “*sucralose*”, “*non-nutritive sweeteners*”, “*incretin hormones*”, “*SGLT1*”, “*glucose homeostasis*”, “*energy homeostasis*”, “*satiety*”, “*body weight*”, utilizando os operadores booleanos (“AND”, “OR”).

Procedeu-se à leitura dos títulos e resumos. Posteriormente, foi realizada a leitura integral dos artigos potencialmente elegíveis e, por fim, complementada pela revisão das referências bibliográficas, de forma a incluir estudos adicionais.

A extração de dados incluiu informações sobre os autores, o ano de publicação, o tipo de estudo, a população estudada, a intervenção realizada e os principais resultados obtidos. Foram incluídos artigos publicados em revistas indexadas e com conteúdo relevante para o tema, não tendo sido aplicadas restrições quanto ao idioma ou ao ano de publicação. Foram excluídas publicações sem acesso ao texto integral e artigos cujo conteúdo não se enquadrava no tema. No total, 42 referências foram incluídas na revisão. A gestão das referências bibliográficas foi realizada com recurso ao *software EndNote® Versão 20*, de acordo com a norma bibliográfica “FCNAUP_2010”, tendo sido eliminados os duplicados.

Desenvolvimento

1. Características e metabolismo da sucralose

Descoberta em 1976, a sucralose deriva estruturalmente da sacarose através da substituição seletiva de três grupos hidroxilo por três átomos de cloro. Esta modificação altera significativamente as suas propriedades físico-químicas, reduzindo a sua suscetibilidade à digestão e à metabolização pelo organismo humano, distinguindo-a dos açúcares naturalmente presentes na alimentação⁽⁶⁾. É comercializada, entre outras, sob a marca Splenda⁽¹⁾ e apresenta uma Ingestão Diária Aceitável (IDA) de 15 mg/kg de peso corporal por dia, estabelecida pela EFSA⁽¹⁴⁾.

Estudos demonstram que apenas uma pequena fração da quantidade ingerida, estimada entre 11–27%, é absorvida ao nível intestinal e atinge a circulação sistémica, enquanto a maior parte atravessa o trato gastrointestinal sem sofrer alterações significativas. Ao contrário da sacarose, a sucralose não é hidrolisada em monossacarídeos pelas enzimas glicosídicas, uma vez que as

alterações da molécula limitam o seu reconhecimento pelos sistemas enzimáticos responsáveis pela digestão de hidratos de carbono. Como consequência, não é utilizada como substrato energético relevante, apresentando, por isso, um contributo calórico praticamente nulo^(1, 6, 15). Estas características justificam a sua utilização como alternativa ao açúcar em estratégias direccionadas para o controlo do peso corporal e da glicemia⁽⁶⁾. A sua eliminação ocorre predominantemente através das fezes, enquanto a fração absorvida é excretada maioritariamente pela urina^(1, 15).

2. O intestino como órgão sensorial e endócrino

A visão clássica do intestino atribuía-lhe essencialmente um papel na digestão e absorção de nutrientes. Atualmente, reconhece-se que este órgão desempenha funções muito mais complexas, participando ativamente na manutenção da homeostase metabólica e energética através da deteção de nutrientes e da transmissão de sinais para diferentes órgãos e tecidos. Esta capacidade de deteção, frequentemente designada por *nutrient sensing*, permite ao intestino reconhecer a presença de hidratos de carbono, lípidos, aminoácidos, ácidos biliares e outros compostos presentes no lúmen intestinal. A informação gerada é integrada ao nível do epitélio intestinal e transmitida a órgãos envolvidos na regulação metabólica, como o pâncreas, fígado, tecido adiposo e o sistema nervoso central, contribuindo para a adaptação do organismo ao estado nutricional pós-prandial^(8, 16).

Um papel central neste processo é desempenhado pelas células enteroendócrinas, dispersas pelo epitélio intestinal, que funcionam como sensores de nutrientes. Em resposta à presença de nutrientes no lúmen intestinal, estas

células libertam hormonas gastrointestinais que estabelecem a comunicação ao longo do eixo intestino-cérebro, regulando processos que influenciam a absorção de nutrientes, a secreção de insulina, o esvaziamento gástrico e a ingestão alimentar. Entre as hormonas com maior relevância metabólica destacam-se o GLP-1 e o GIP, produzidos principalmente pelas células L e células K, respetivamente^(9, 11, 13, 17). Estas incretinas são libertadas em resposta à ingestão alimentar e desempenham um papel fundamental na regulação da glicemia pós-prandial, estimulando a secreção de insulina de forma dependente da glicose^(9, 12).

3. Recetores intestinais do sabor doce

A deteção de compostos doces é mediada pelo *sweet taste receptor* (STR), um heterodímero constituído pelas subunidades T1R2/T1R3, pertencente à família dos recetores acoplados à proteína G. Este recetor é expresso não só nas papilas gustativas da língua, mas também em diferentes regiões do trato gastrointestinal, encontrando-se particularmente em células enteroendócrinas.

Após a ligação de um composto doce ao recetor T1R2/T1R3, é desencadeada uma cascata de sinalização intracelular mediada pela proteína G α -gustducina. A ativação desta proteína conduz à estimulação da fosfolipase CB2 (PLCB2), promovendo a formação de inositol trifosfato (IP3), que, por sua vez, estimula a libertação de cálcio intracelular. O aumento da concentração intracelular de cálcio ativa o canal catiónico TRPM5, levando à despolarização da membrana celular e à exocitose de grânulos secretores que contêm hormonas intestinais^(5, 18).

A sucralose é capaz de ativar os recetores T1R2/T1R3 devido à sua afinidade por estes recetores, conseguindo induzir a sua ativação em concentrações inferiores às necessárias para os açúcares naturais^(5, 19, 20). Esta característica

levou à hipótese de que a sucralose poderia desencadear mecanismos de sinalização intestinal semelhantes aos induzidos pela glicose, influenciando a secreção de hormonas intestinais envolvidas na regulação metabólica e, consequentemente, a resposta glicémica pós-prandial⁽¹⁰⁾. Jang *et al.* demonstraram que células enteroendócrinas humanas expressam recetores do sabor doce T1R2/T1R3 e que a sua ativação pela sucralose estimula a secreção de GLP-1 *in vitro*. Este efeito foi significativamente reduzido na presença de lactisol, um antagonista dos recetores do sabor doce, e após o silenciamento da α -gustducina, confirmando o envolvimento da via T1R2/T1R3- α -gustducina na secreção de GLP-1, estimulada pela sucralose, proveniente das células L⁽²¹⁾.

Adicionalmente, estudos experimentais sugerem que a ativação dos recetores T1R2/T1R3 pela sucralose poderá modular a expressão dos transportadores intestinais de glicose, particularmente do SGLT1 e do GLUT2, contribuindo potencialmente para uma maior absorção intestinal de glicose. Contudo, estes resultados não têm sido reproduzidos de forma consistente em humanos^(12, 22, 23).

4. Efeito da sucralose na secreção de incretinas

A maioria dos estudos realizados em humanos que avaliou a administração aguda de sucralose não demonstrou alterações significativas das concentrações de GLP-1, GIP, insulina, glicose ou da sensibilidade à insulina, pelo que a ativação dos recetores do sabor doce pela sucralose, por si só, parece não ser suficiente para provocar alterações significativas na secreção de incretinas e, consequentemente, na homeostase glicémica⁽²⁴⁻²⁷⁾. Uma possível explicação reside nas diferenças entre a glicose e a sucralose. Enquanto a glicose, para além de

ativar os recetores T1R2/T1R3, é transportada para o interior das células através do SGLT1 e subsequentemente metabolizada, a sucralose não é transportada pelo SGLT1, sofre metabolização mínima e não constitui um substrato energético relevante⁽⁶⁾. Consequentemente, a glicose desencadeia mecanismos de sinalização associados ao seu transporte e metabolismo celular, que mostram desempenhar um papel determinante na secreção de incretinas, ao passo que a sucralose atua predominantemente ao nível da deteção luminal⁽²⁸⁾.

Esta interpretação é reforçada pelos resultados de Wu *et al.*, que compararam a administração de sucralose com compostos capazes de ativar o SGLT1. Os autores demonstraram que a glicose e o 3-O-metilglicose (3OMG), ambos transportados pelo SGLT1, estimularam eficazmente a secreção de GLP-1 e GIP, ao contrário da sucralose. Verificaram ainda que, apesar do 3OMG ter promovido a libertação de incretinas, a resposta insulinémica não diferiu da observada com a sucralose, uma vez que este composto não é metabolizado, sugerindo que o efeito insulínico das incretinas depende da presença de glicose passível de ser metabolizada⁽²⁷⁾. Estes resultados ajudam a explicar o porquê da ativação isolada dos recetores do sabor doce pela sucralose parecer insuficiente para desencadear alterações metabólicas relevantes.

Apesar da ausência de efeitos consistentes após administrações agudas, foi proposto que a exposição prolongada à sucralose poderá induzir adaptações metabólicas não observadas após uma única administração. Neste contexto, alguns estudos de intervenção sugerem que o consumo diário de sucralose durante várias semanas poderá modificar a resposta glicometabólica, observando-se alterações da resposta glicémica, insulina e GLP-1, acompanhadas por uma redução da sensibilidade à insulina^(29, 30). No entanto, estes resultados não foram

reproduzidos de forma consistente, uma vez que outros estudos não identificaram alterações significativas destes parâmetros após períodos semelhantes ou superiores de exposição^(23, 31).

5. Sucralose e regulação da homeostase energética

A homeostase energética corresponde ao conjunto de mecanismos responsáveis pela manutenção do equilíbrio entre a ingestão e o gasto energético. Este processo resulta da integração de múltiplos sinais periféricos e centrais que informam o sistema nervoso central sobre a disponibilidade de nutrientes e o estado das reservas energéticas do organismo, regulando a fome, a saciedade e o metabolismo energético^(32, 33).

Entre os principais mediadores envolvidos destacam-se hormonas gastrointestinais, como o GLP-1, o PYY e a CCK, que atuam como sinais anorexigénicos, promovendo a saciedade e atrasando o esvaziamento gástrico, bem como a grelina, que exerce um efeito orexigénico, estimulando a fome. Adicionalmente, hormonas como a insulina e a leptina fornecem informação sobre o estado energético do organismo, participando na regulação do balanço energético a curto e longo prazo^(32, 34). Para além destes mecanismos homeostáticos, o comportamento alimentar é também influenciado por vias de recompensa associadas às características sensoriais e hedónicas dos alimentos, capazes de promover a ingestão alimentar independentemente das necessidades energéticas^(35, 36).

Tendo em conta o papel destas hormonas na regulação do apetite e do metabolismo energético, diversos estudos procuraram avaliar se a administração

de sucralose seria capaz de modificar estes desfechos relacionados com a homeostase energética.

5.1. Saciedade e esvaziamento gástrico

A evidência atualmente disponível não demonstra alterações relevantes das hormonas envolvidas na regulação da saciedade, da percepção subjetiva de fome^(25-27, 30) ou do esvaziamento gástrico após a administração de sucralose^(24, 27).

Apesar de Romo-Romo *et al.* terem observado um aumento das concentrações pós-prandiais de GLP-1 e modificações da resposta glicometabólica após exposição prolongada à sucralose, este efeito não foi acompanhado por alterações das concentrações de PYY ou grelina, sugerindo que as alterações metabólicas observadas não se traduziram numa modulação consistente dos mecanismos envolvidos na regulação da saciedade⁽³⁰⁾.

Importa igualmente salientar o estudo de Steinert *et al.*, que comparou os efeitos da glicose, frutose e de diferentes ANN, incluindo a sucralose, administrados por via intragástrica. Esta abordagem permitiu excluir a influência do sabor oral, das expectativas cognitivas e da fase cefálica da digestão. Mesmo nestas condições, a sucralose não promoveu alterações das concentrações de PYY ou grelina, nem das sensações subjetivas de fome e saciedade, reforçando a ideia de que a simples presença de sucralose no lúmen gastrointestinal não é suficiente para modificar estes parâmetros⁽²⁵⁾.

Estes resultados sugerem, assim, que a regulação da saciedade e do esvaziamento gástrico depende da integração de múltiplos sinais hormonais e metabólicos, não sendo explicada apenas pela ativação dos recetores intestinais do sabor doce. O transporte, a absorção e metabolização da glicose parecem desempenhar um papel determinante na indução destas respostas fisiológicas.

5.2. Ingestão energética, comportamento alimentar e peso corporal

Tem sido amplamente debatida a possibilidade de a sucralose influenciar o comportamento alimentar e o peso corporal através da modulação de mecanismos de aprendizagem alimentar e de respostas antecipatórias associadas à ingestão de alimentos. Segundo esta hipótese, a exposição repetida a um sabor doce sem fornecimento concomitante de energia poderá comprometer a capacidade do organismo para antecipar a chegada de nutrientes e regular adequadamente a ingestão alimentar⁽³⁵⁻³⁷⁾. Adicionalmente, a sucralose poderá influenciar circuitos cerebrais envolvidos na recompensa alimentar^(35, 36). O sabor doce constitui um importante estímulo hedônico, capaz de ativar regiões cerebrais associadas à motivação, ao prazer e à procura de alimentos, pelo que a exposição repetida poderá promover uma maior preferência por alimentos doces^(35, 36, 38).

Contudo, a evidência disponível em humanos não suporta de forma consistente estas hipóteses. van Opstal *et al.* demonstraram que, ao contrário da glicose, a sucralose induziu apenas uma ativação discreta e transitória das regiões cerebrais associadas ao sistema de recompensa, semelhante à observada após a ingestão de água. Estes dados sugerem que a ativação sustentada dos circuitos cerebrais envolvidos na recompensa alimentar depende não apenas da percepção do sabor doce, mas também da presença de conteúdo energético⁽³⁵⁾.

A evidência relativa ao efeito da sucralose na ingestão energética e no peso corporal permanece limitada, uma vez que poucos ensaios clínicos avaliaram este desfecho de forma específica e durante períodos de intervenção suficientemente prolongados. Higgins *et al.* conduziram um ensaio clínico aleatorizado, ao longo de doze semanas, em indivíduos com excesso de peso ou obesidade, no qual

compararam os efeitos do consumo de quatro ANN e da sacarose sobre o peso corporal. No grupo da sucralose, verificou-se uma redução significativa da ingestão energética, sem aumento da preferência por alimentos e acompanhada por uma tendência para diminuição do peso corporal, ainda que este não tenha sido significativamente diferente do valor inicial. Adicionalmente, os participantes deste grupo apresentaram uma redução da massa gorda total superior à observada nos grupos da sacarina e do aspartame⁽³⁶⁾. Estes resultados são corroborados pelos restantes estudos de intervenção, que não demonstraram que a exposição repetida à sucralose provoque alterações na ingestão energética, na preferência por alimentos doces ou no peso corporal^(23, 39).

Em conjunto, estes resultados sugerem que, quando utilizada em substituição do açúcar, a sucralose poderá contribuir para uma redução modesta da ingestão energética e do peso corporal. Contudo, estes efeitos resultam predominantemente da redução do aporte energético da dieta proporcionada pela substituição do açúcar e não de efeitos fisiológicos diretos da sucralose sobre os mecanismos reguladores da homeostase energética, sendo mais evidentes em indivíduos com excesso de peso ou obesidade ou que não seguem uma dieta com restrição calórica^(36, 40).

Análise Crítica

A evidência atualmente disponível não permite estabelecer de forma consistente que a sucralose exerça efeitos fisiologicamente relevantes sobre os mecanismos envolvidos na sinalização intestinal e na regulação da homeostase energética em humanos. Embora alguns estudos tenham descrito alterações da secreção de incretinas, da sensibilidade à insulina ou da resposta glicémica, estes resultados não foram reproduzidos de forma consistente, sendo contrariados pela

maioria dos ensaios clínicos realizados até ao momento. Assim, os dados analisados sugerem que a ativação dos recetores intestinais do sabor doce pela sucralose, isoladamente, parece insuficiente para desencadear respostas metabólicas comparáveis às observadas após a ingestão de glicose.

A interpretação destes resultados deve, contudo, ser realizada com cautela, uma vez que a literatura apresenta considerável heterogeneidade metodológica. Os estudos diferem relativamente às doses de sucralose administradas, duração da exposição, forma de administração, composição das refeições teste e desfechos avaliados. Estas diferenças dificultam a comparação direta entre estudos e poderão justificar, pelo menos em parte, a inconsistência dos resultados observados. Acresce que a maioria dos ensaios clínicos apresenta reduzida dimensão amostral e curta duração, limitando a capacidade para avaliar potenciais efeitos decorrentes da exposição prolongada.

De igual modo, a hipótese de que consumidores habituais de sucralose apresentem adaptações fisiológicas permanece especulativa, não existindo evidência suficiente para estabelecer uma relação consistente entre o consumo prévio de sucralose e a modificação da resposta metabólica⁽³⁷⁾.

Outro aspeto potencialmente relevante prende-se com as características metabólicas dos participantes. Estudos realizados em indivíduos obesos, como o de Pepino *et al.*⁽⁴¹⁾, sugerem que alterações pré-existentes da sensibilidade à insulina poderão tornar determinados indivíduos mais suscetíveis aos efeitos da sucralose^(41, 42). No entanto, mesmo entre populações metabolicamente semelhantes continuam a observar-se respostas distintas, sugerindo que fatores adicionais, como diferenças individuais na resposta incretínica, na expressão dos

transportadores intestinais de glicose ou na composição da microbiota intestinal, poderão também contribuir para a variabilidade observada⁽³⁰⁾.

Importa igualmente considerar que muitos dos mecanismos propostos foram inicialmente descritos em estudos *in vitro* e em modelos animais, nos quais a sucralose mostrou ativar os recetores do sabor doce e estimular a secreção de incretinas. Contudo, estes efeitos não têm sido reproduzidos de forma consistente em humanos^(9, 23). Esta discrepância poderá refletir limitações inerentes aos modelos experimentais, que recorrem frequentemente a concentrações de sucralose superiores às alcançadas fisiologicamente e utilizam linhas celulares que não reproduzem a complexidade funcional do trato gastrointestinal humano⁽⁹⁾.

Deste modo, a generalização dos efeitos metabólicos da sucralose continua condicionada pela qualidade e pela heterogeneidade da evidência atualmente disponível. Considerando a crescente utilização deste adoçante, torna-se necessária a realização de mais estudos neste campo, principalmente ensaios clínicos de maior duração, com metodologias mais uniformes e em populações cuidadosamente caracterizadas. Paralelamente, será importante aprofundar os mecanismos fisiológicos que relacionam a deteção intestinal do sabor doce com o transporte intestinal de glicose, a sinalização hormonal e a regulação da homeostase energética, contribuindo para clarificar o impacto da sucralose sobre estes processos.

Conclusões

Embora a sucralose seja capaz de ativar mecanismos de sinalização intestinal através dos recetores do sabor doce, essa ativação não se traduz, de forma consistente, em alterações relevantes da secreção de incretinas, da homeostase glicémica ou da homeostase energética em humanos. A ativação dos

recetores T1R2/T1R3 constitui apenas um dos múltiplos mecanismos envolvidos na regulação da homeostase energética, dependendo esta da integração do transporte intestinal e da metabolização da glicose, da sinalização hormonal e da interação entre diferentes órgãos e sistemas, pelo que a simples percepção intestinal do sabor doce, na ausência de aporte energético, parece insuficiente para reproduzir as respostas desencadeadas pela glicose. A evidência atualmente disponível não suporta que a sucralose promova alterações do apetite, da ingestão energética, do comportamento alimentar ou do peso corporal. Quando utilizada em substituição do açúcar, a sucralose parece constituir uma estratégia útil para reduzir a ingestão energética, sem comprometer a palatabilidade dos alimentos, não existindo dados consistentes de efeitos fisiológicos adversos sobre os mecanismos reguladores da homeostase energética.

Referências

1. Ahmad SY, Friel JK, Mackay DS. Effect of sucralose and aspartame on glucose metabolism and gut hormones. *Nutrition Reviews*. 2020; 78(9):725-46.
2. Zhang R, Noronha JC, Khan TA, McGlynn N, Back S, Grant SM, et al. The Effect of Non-Nutritive Sweetened Beverages on Postprandial Glycemic and Endocrine Responses: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023; 15(4)
3. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(1):1-14.
4. Sylvetsky AC, Rother KI. Nonnutritive Sweeteners in Weight Management and Chronic Disease: A Review. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26(4):635-40.
5. Aguayo-Guerrero JA, Méndez-García LA, Solleiro-Villavicencio H, Viurcos-Sanabria R, Escobedo G. Sucralose: From Sweet Success to Metabolic Controversies-Unraveling the Global Health Implications of a Pervasive Non-Caloric Artificial Sweetener. *Life (Basel)*. 2024; 14(3)
6. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutrition Reviews*. 2016; 74(11):670-89.
7. Greyling A, Appleton KM, Raben A, Mela DJ. Acute glycemic and insulinemic effects of low-energy sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 112(4):1002-14.
8. Duca FA, Waise TMZ, Peppler WT, Lam TKT. The metabolic impact of small intestinal nutrient sensing. *Nat Commun*. 2021; 12(1):903.
9. Renwick AG, Molinary SV. Sweet-taste receptors, low-energy sweeteners, glucose absorption and insulin release. *British Journal of Nutrition*. 2010; 104(10):1415-20.
10. Brown RJ, Rother KI. Non-nutritive sweeteners and their role in the gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8):2597-605.
11. Grundeken E, El Aidy S. Enteroendocrine cells: the gatekeepers of microbiome-gut-brain communication. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2025; 11(1):179.
12. Moran AW, Daly K, Al-Rammahi MA, Shirazi-Beechey SP. Nutrient sensing of gut luminal environment. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2021; 80(1):29-36.
13. Lee AA, Owyang C. Sugars, Sweet Taste Receptors, and Brain Responses. *Nutrients*. 2017; 9(7)
14. Additives EPoF, Flavourings, Castle L, Andreassen M, Aquilina G, Bastos ML, et al. Re-evaluation of sucralose (E 955) as a food additive and evaluation of a new application on extension of use of sucralose (E 955) in fine bakery wares. *EFSA Journal*. 2026; 24(2):e9854.
15. Iizuka K. Is the Use of Artificial Sweeteners Beneficial for Patients with Diabetes Mellitus? The Advantages and Disadvantages of Artificial Sweeteners. *Nutrients*. 2022; 14(21)
16. Gribble FM, Reimann F. Nutrient sensing in the gut and the regulation of appetite. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2022; 23:100318.
17. Steinert RE, Beglinger C. Nutrient sensing in the gut: interactions between chemosensory cells, visceral afferents and the secretion of satiation peptides. *Physiology & Behavior*. 2011; 105(1):62-70.

18. Liu WW, Bohórquez DV. The neural basis of sugar preference. *Nat Rev Neurosci*. 2022; 23(10):584-95.
19. Saltiel MY, Kuhre RE, Christiansen CB, Eliassen R, Conde-Frieboes KW, Rosenkilde MM, et al. Sweet Taste Receptor Activation in the Gut Is of Limited Importance for Glucose-Stimulated GLP-1 and GIP Secretion. *Nutrients*. 2017; 9(4)
20. Han P, Bagenna B, Fu M. The sweet taste signalling pathways in the oral cavity and the gastrointestinal tract affect human appetite and food intake: a review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2019; 70(2):125-35.
21. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(38):15069-74.
22. Shirazi-Beechey SP, Moran AW, Batchelor DJ, Daly K, Al-Rammahi M. Glucose sensing and signalling; regulation of intestinal glucose transport. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2011; 70(2):185-93.
23. Orku SE, Suyen G, Bas M. The effect of regular consumption of four low- or no-calorie sweeteners on glycemic response in healthy women: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2023; 106:111885.
24. Ma J, Chang J, Checklin HL, Young RL, Jones KL, Horowitz M, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2010; 104(6):803-06.
25. Steinert RE, Frey F, Töpfer A, Drewe J, Beglinger C. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *British Journal of Nutrition*. 2011; 105(9):1320-28.
26. Brown AW, Bohan Brown MM, Onken KL, Beitz DC. Short-term consumption of sucralose, a nonnutritive sweetener, is similar to water with regard to select markers of hunger signaling and short-term glucose homeostasis in women. *Nutrition Research*. 2011; 31(12):882-88.
27. Wu T, Zhao BR, Bound MJ, Checklin HL, Bellon M, Little TJ, et al. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 95(1):78-83.
28. Sun EW, de Fontgalland D, Rabbitt P, Hollington P, Sposato L, Due SL, et al. Mechanisms Controlling Glucose-Induced GLP-1 Secretion in Human Small Intestine. *Diabetes*. 2017; 66(8):2144-49.
29. Lertrit A, Srimachai S, Saetung S, Chanprasertyothin S, Chailurkit L-o, Areevut C, et al. Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2018; 55-56:125-30.
30. Romo-Romo A, Sánchez-Tapia M, López-Carrasco MG, Guillén-Pineda LE, Brito-Córdova GX, Martagón AJ, et al. Sucralose consumption modifies glucose homeostasis, gut microbiota, Curli protein, and related metabolites in healthy individuals: A randomized placebo-controlled, triple-blind trial. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2025; 69:733-44.
31. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017; 88:22-33.
32. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*. 2006; 444(7121):854-59.

33. Grayson BE, Seeley RJ, Sandoval DA. Wired on sugar: the role of the CNS in the regulation of glucose homeostasis. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14(1):24-37.
34. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes (Lond).* 2015; 39(8):1188-96.
35. van Opstal AM, Kaal I, van den Berg-Huysmans AA, Hoeksma M, Blonk C, Pijl H, et al. Dietary sugars and non-caloric sweeteners elicit different homeostatic and hedonic responses in the brain. *Nutrition.* 2019; 60:80-86.
36. Higgins KA, Mattes RD. A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2019; 109(5):1288-301.
37. Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiol Behav.* 2015; 152(Pt B):450-5.
38. Wilk K, Korytek W, Pelczyńska M, Moszak M, Bogdański P. The Effect of Artificial Sweeteners Use on Sweet Taste Perception and Weight Loss Efficacy: A Review. *Nutrients.* 2022; 14(6)
39. Ford HE, Peters V, Martin NM, Sleeth ML, Ghatei MA, Frost GS, et al. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2011; 65(4):508-13.
40. Laviada-Molina H, Molina-Segui F, Pérez-Gaxiola G, Cuello-García C, Arjona-Villicaña R, Espinosa-Marrón A, et al. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: Systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2020; 21(7):e13020.
41. Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care.* 2013; 36(9):2530-5.
42. Dhillon J, Lee JY, Mattes RD. The cephalic phase insulin response to nutritive and low-calorie sweeteners in solid and beverage form. *Physiol Behav.* 2017; 181:100-09.

Declaração de Utilização de IA Generativa

Disclosure of Delegation to Generative AI

The author declares the use of generative AI in the research and writing process. According to the GAIDeT taxonomy (2025), the following tasks were delegated to GAI tools under full human supervision:

- Proofreading and editing
- Summarizing text
- Reformatting

The GAI tool used was: ChatGPT-5.5.

Responsibility for the final manuscript lies entirely with the author.

GAI tools are not listed as an author and do not bear responsibility for the final outcomes.

Declaration submitted by: The author

