



FIGURA 1. Folhas e caule de stévia (*Stevia rebaudiana*).
Foto: B. Vanaclocha.

Propriedades terapêuticas de *Stevia rebaudiana* Bertoni

Andreia Esteves

Farmácia Higiene
Castelo Branco, Portugal

Autor Responsável:

Andreia Filipa dos Santos Esteves
Avenida das Palmeiras nº 85 1º andar
6000-381 Castelo Branco, Portugal
andreiaesteves3@gmail.com

Resumo

Stevia rebaudiana é uma planta de porte herbáceo originária da América do Sul com elevada capacidade adoçante devido à presença de glicósidos do esteviol: esteviósido e rebaudiósido A. Atualmente, representa um dos adoçantes mais seguros e versáteis cujo consumo está a aumentar, podendo constituir uma possível alternativa terapêutica nos casos de diabetes tipo 2, hipertensão e diarreia. Existem também artigos publicados que referem uma ação antimicrobiana e antioxidante. Tais propriedades são conferidas pelos seus constituintes, tais como os glicósidos do esteviol, taninos, fruto-oligossacáridos e ácidos gordos obtidos a partir de diversos extratos e de diferentes partes da planta. São necessários mais estudos para melhor conhecer as potencialidades desta planta.

Palavras-chave

Stevia rebaudiana, adoçante, diabetes, hipertensão, esteviósido, rebaudiósido A, segurança.

Propriedades terapêuticas de *Stevia rebaudiana* Bertoni

Resumen

Stevia rebaudiana es una planta herbácea de América del Sur con capacidad edulcorante debido a glucósidos de esteviol: esteviosídeo y rebaudiosídeo A. En la actualidad, es uno de los edulcorantes más seguros y versátiles cuyo consumo va en aumento y puede constituir una posible alternativa terapéutica en casos de diabetes tipo 2, hipertensión y diarrea. También hay artículos publicados que citan su actividad antimicrobiana y antioxidante. Estas propiedades son debidas a sus constituyentes, como los glucósidos de esteviol, taninos, fructooligosacáridos y ácidos grasos obtenidos a partir de extractos de diferentes partes de la planta. Se necesitan más estudios para comprender mejor el potencial de esta planta.

Palabras clave

Stevia rebaudiana, edulcorante, diabetes, hipertensión, esteviosídeo, rebaudiosídeo A, seguridad.

Therapeutic properties of *Stevia rebaudiana* Bertoni

Abstract

Stevia rebaudiana is a shrub from South America with sweetener capacity due to the presence of steviol glycosides: stevioside and rebaudioside A. Currently, is one of the safest and versatile sweetener whose consumption is increasing, being a possible therapeutic alternative in type 2 diabetes, hypertension and diarrhoea. Studies referring to its antimicrobial and antioxidant activity have also been published. Such properties are from its constituents: steviol glycosides, tannins, fructooligosaccharides and fatty acids obtained from extracts and from different plant parts. More studies are needed to better understand the plant activities.

Keywords

Stevia rebaudiana, sweetener, diabetes, hypertension, stevioside, rebaudioside A, safety.

Introdução

A *Stevia rebaudiana* Bertoni, também designada como stévia ou estévia, é uma planta muito conhecida pela sua capacidade adoçante. Foi descoberta no final do século XIX, por Bertoni e Rebaudi, mas há muito tempo que era utilizada por tribos do Paraguai e do Brasil em chás medicinais, daí a sua designação como “Erva Doce do Paraguai” ou “Hierba Dulce”^(1, 2). Uma vez que apresenta propriedades terapêuticas para algumas doenças, o seu consumo é cada vez maior a nível mundial, sendo necessário uma maior precisão na determinação das suas propriedades, de modo a ser utilizada com segurança na alimentação e saúde dos seres humanos.

Foi feita uma revisão da literatura disponível em bases de dados de documentação científica, onde foram analisados os artigos, em inglês, relacionados com as potencialidades da stévia. Assim, neste trabalho de revisão, será referida a caracterização da planta, as suas principais propriedades, constituintes ativos, aspetos de segurança e áreas onde poderá ser vantajosa a sua aplicação.

Caracterização

A Stévia (FIGURA 1) pertencente à família *Asteraceae*, tem porte herbáceo, um conjunto de raízes extenso, rizomas, e caules frágeis com folhas elípticas, de 3 a 4 cm. As folhas têm um bordo dentado e são constituídas por três nervuras principais, sendo a central mais desenvolvida^(2,3).

As flores são brancas, pequenas e agrupadas de duas a seis, formando inflorescências rodeadas por um cálice⁽³⁾. As sementes, provenientes do fruto, o aquénio, são pouco viáveis, limitando o cultivo da stévia em larga escala⁽³⁾. A *Stevia rebaudiana* desenvolve-se preferencialmente em regiões subtropicais, sendo endógena das regiões mais a norte da América do Sul: Amabay e rio Monday, que se situam entre o Paraguai e o Brasil⁽³⁾. O seu cultivo deve ser feito em regiões de latitude média-alta e a temperatura deve ser superior a 9°C, sendo o crescimento mais rápido entre os 20 e 24°C^(2, 4). Apesar da capacidade de desenvolvimento em solos mais empobrecidos, a stévia precisa de uma grande quantidade de água: as folhas e os caules murcham com facilidade, mas, caso o período de *stress* por falta de água não seja prolongado, estas estruturas recuperam rapidamente^(2, 5). No entanto, não consegue competir com ervas daninhas durante o período inicial de crescimento devido à fraca germinação da semente e ao seu crescimento lento, o que, por sua vez, afeta o rendimento de produção⁽³⁾. A parte da planta utilizada são as folhas e uma só planta pode ser usada para produção de folhas durante oito anos. É usual colher-se cerca de 15 a 35 g de folhas secas por cada planta⁽²⁾.

Constituintes

Na *Stevia rebaudiana* foram encontrados mais de 100 compostos onde se destacam os nutrientes e os compostos

Propriedades	Potenciais aplicações	
	Aditivo alimentar	Medicina
Antimicrobiana	Adoçante	Diabetes mellitus
Antioxidante	Pré-biótico	Obesidade
Antifúngica	Estabilizador	Hipertensão
Adoçante	Antioxidante	Inflamação
	Agente antimicrobiano	Placa dentária
		Diarreia

TABELA 1. Atividades e possíveis aplicações da stévia (adaptado) ⁽⁷⁾.

bioativos cujas propriedades tornam a stévia um potencial terapêutico em várias situações clínicas e como componente importante na indústria alimentar (TABELA 1) ^(7,8). A stévia é um adoçante com poucas calorias: 2,7 kcal por grama de peso seco da planta ⁽²⁾; possui fruto-oligosacáridos do tipo inulina provenientes das folhas e raízes, onde se encontram em maior quantidade, e possui todos os aminoácidos essenciais, exceto o triptofano ^(2, 9). Do óleo obtido a partir das folhas, foram identificados 6 ácidos gordos: ácido palmítico, palmitoleico, esteárico, oleico, linoleico e linolénico. Os dois últimos estão presentes em quantidade considerável, o que se torna vantajoso para utilização humana ⁽²⁾. A stévia possui minerais tais como, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, sódio, ferro, zinco e enxofre e o conteúdo vitamínico é maior nas folhas que no caule ^(2,10).

As plantas medicinais devem as suas propriedades aos seus metabolitos, pois muitos destes desempenham funções biológicas no organismo humano. Os compostos mais importantes na stévia, da maior para a menor percentagem, são: taninos, alcaloides, glicósidos, saponinas, esteróis e antraquinonas ⁽¹⁰⁾. Dentro destes, destacam-se os compostos diterpénicos, essencialmente, os glicósidos do esteviol, que existem numa percentagem compreendida entre 4 e 20% do total de peso seco da stévia, dependendo da variedade da planta, condições de desenvolvimento e técnicas de cultivo utilizadas (TABELA 2) ⁽²⁾. Os glicósidos mais importantes são o esteviósido e o rebaudiósido A e C. A presença dos compostos esteviolobiósido e rebaudiósido B nos extratos de stévia pode ser devida à formação de artefactos durante o processo de extração, nomeadamente por hidrólise parcial de alguns compostos ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Todos os glicósidos do esteviol têm a mesma estrutura aglicona (genina) do esteviol, um diterpeno tetracíclico

Glicósido diterpénico	Quantidade (%)
Esteviósido	5,0 – 10,0
Rebaudiósido A	2,0 – 4,0
Rebaudiósido B	< 1,0
Rebaudiósido C	1,0 – 2,0
Rebaudiósido D	< 1,0
Rebaudiósido E	< 1,0
Rebaudiósido F	< 1,0
Esteviolbiósido	< 1,0
Dulcósido A	0,4 – 0,7

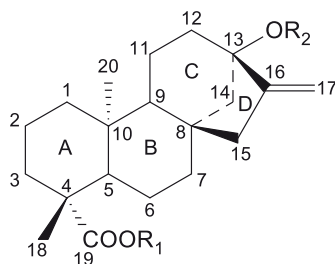
TABELA 2. Quantificação dos glicósidos do esteviol da stévia ⁽⁴⁾.

da classe dos caurenos (FIGURA 2). Apresenta um centro peridrofenantreno (anéis A, B e C) fundido com um ciclo-pentano nos carbonos C₈ e C₁₃ (anel D) ⁽³⁾. Os glicósidos diferem entre si nos resíduos glucídicos adicionados (R₁ e R₂ da FIGURA 2) pelas enzimas glicosiltransferases ⁽¹⁴⁾. As oses permitem estabilizar a genina, diminuir a toxicidade e solubilizar os metabolitos secundários da planta ⁽¹⁵⁾.

Várias partes da planta apresentam diferentes proporções dos seus principais constituintes e, para o caso do esteviósido, a sua distribuição depende da idade da planta, da fase de desenvolvimento em que se encontra e da parte da planta analisada (FIGURA 3). A predominância do esteviósido nas folhas pode indicar que esta parte da planta é o local de síntese e acumulação primário ⁽¹⁶⁾. Alguns dos constituintes obtidos a partir de vários extratos da stévia podem alterar as suas características organolépticas. É o caso dos taninos, flavonoides, estilbenos, cumarinas, linhanos e linhinas, os ácidos clorogénicos e do alcaloide esteviamina, identificado durante a pesquisa de formas de mascarar o sabor amargo no final da ingestão de produtos com stévia ^(8, 17, 18).

Extração, deteção e quantificação dos constituintes

De uma forma geral, as etapas de análise dos constituintes da stévia são, no essencial, pré-tratamento (secagem, pulverização), extração, separação, purificação e refinação. De acordo com a Joint FAO/WHO *Expert Committee on Food Additives*, JECFA, em 2010, ocorre extração a partir de folhas da stévia com água quente para obter um extrato



	R ₁	R ₂
Esteviol	H-	H-
Esteviósido	β-D-Glc-	β-D-Glc(1→2)-β-D-Glc-
Rebaudiósido A	β-D-Glc-	[β-D-Glc(1→3)]-β-D-Glc(1→2)-β-D-Glc-
Rebaudiósido C	β-D-Glc-	[β-D-Glc(1→3)]-α-L-Ram(1→2)-β-D-Glc-

Glc: glucose; Ram: ramnose

FIGURA 2. Representação da estrutura do esteviol e dos principais glicosídeos do esteviol.

aquoso que passa por uma resina de adsorção que concentra os glicosídeos do esteviol. A resina é posteriormente lavada com um solvente alcoólico para libertar os glicosídeos. O procedimento usado para identificação, separação e quantificação dos compostos da stévia baseia-se na cromatografia líquida de elevada precisão de fase reversa, com detecção ultravioleta (RP-HPLC-UV). Este processo permitiu identificar nove glicosídeos do esteviol: esteviósido, rebaudiósidos A, B, C, D, F, dulcósido A, rubosósido e esteviolbósido⁽¹⁹⁻²¹⁾. No entanto, atendendo à semelhança estrutural dos glicosídeos do esteviol a sua identificação por cromatografia é difícil⁽²²⁾. Assim, são continuamente estudadas e melhoradas as formas de extração, isolamento e quantificação deste tipo de substâncias, quer em pequena, quer em grande escala para aplicação a nível industrial^(23, 24).

Farmacocinética

A farmacocinética do esteviósido e do rebaudiósido A permite analisar a exposição sistémica inerente ao seu consumo e os produtos resultantes do seu metabolismo e, assim, avaliar a sua segurança para o ser humano⁽²⁵⁾. Após a administração oral do esteviósido, apenas as enzimas da flora do intestino, provenientes das bactérias do género *Bacteroides* sp. conseguem catalisar a formação do esteviol^(3, 25, 26). À partida, todo o esteviósido é hidrolisado em esteviol, pois, de acordo com alguns estudos, a administra-

ção de 750 mg de esteviósido durante três dias não revelou a presença de esteviósido nas fezes, mas sim de esteviol⁽²⁵⁾. Enquanto o esteviósido é pouco absorvido a nível intestinal, pois é hidrofílico e tem elevado peso molecular, o esteviol é mais facilmente absorvido⁽²⁵⁾. Após absorção, o esteviol é transportado para o fígado e nos microsomas hepáticos forma-se o glucuronido de esteviol que entra na circulação sanguínea e, posteriormente, é filtrado nos rins para eliminação na urina^(25, 27). As principais vias de eliminação para o glucuronido do esteviol são a via urinária e a via biliar: 72h após a administração oral de esteviósido, 62% é eliminado na forma de glucuronido de esteviol pela urina e 5,2% como esteviol na forma livre nas fezes⁽²⁵⁾. Os derivados do esteviol não se acumulam no corpo humano nem influenciam a microflora fecal⁽²⁵⁻²⁷⁾.

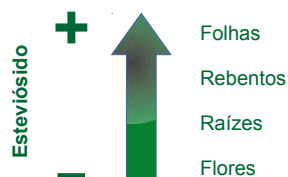


FIGURA 3. Distribuição do esteviósido nas diferentes partes da stévia.

Estudos *in vitro* indicam que o metabolismo do rebaudiósido A e do esteviósido é semelhante, mas os níveis de glucuronido do esteviol obtidos a partir do rebaudiósido A são menores e a exposição sistêmica ao esteviol é mais longa ^(26, 28). De facto, por ter uma molécula de glicose adicional, o rebaudiósido A forma a aglicona correspondente a uma velocidade de reação mais baixa que o esteviósido ⁽²⁶⁾.

Propriedades terapêuticas

A stévia apresenta várias propriedades terapêuticas, nomeadamente, na diabetes tipo 2, através da intervenção no metabolismo da glucose, em casos de hipertensão, infeções microbianas e apresenta capacidade antioxidante. Além destas ações, apresenta outras propriedades descritas na TABELA 4.

Metabolismo da glucose

Além da capacidade adoçante, que é uma alternativa à utilização do açúcar para diabéticos, estudos em animais e humanos saudáveis indicam que tanto o esteviósido como os extratos de stévia permitem uma diminuição dos níveis de glucose no sangue durante os testes de tolerância à glucose e após jejum ⁽²⁵⁾. A ação não é a nível do intestino, pois o esteviósido não inibe a absorção de glucose, ao contrário do que acontece com o esteviol que atua a nível da mucosa e/ou organelos intracelulares das células intestinais responsáveis pela absorção ⁽²⁵⁾. Porém, tendo em conta a dose diária de esteviósido recomendada, as concentrações de esteviol atingidas não permitem que ocorra diminuição de glucose, não provocando hipoglicémia ⁽²⁵⁾. A forma de explicar a diminuição das concentrações de glucose no plasma é a capacidade do esteviósido reduzir a neoglicogénese hepática, através da inibição da expressão da enzima fosfoenolpiruvato carboxilase (PePck) ou de aumentar a síntese hepática de glicogénio. Este último efeito descrito não foi verificado para o esteviol ^(10, 25). Tanto em estudos *in vitro* como *in vivo*, foi verificada a capacidade do esteviósido e do esteviol aumentarem a secreção de insulina, sendo o esteviol mais eficaz. Por outro lado, na diabetes tipo 2, a capacidade da insulina transportar a glucose para os órgãos alvo está diminuída e o esteviósido demonstrou ter capacidade de aumentar tal transporte sugerindo que um dos locais de ação deste glicósido encontra-se no sistema de transporte da glucose para os órgãos alvo da insulina ⁽²⁵⁾. O rebaudiósido A é um composto que apresenta maior tolerabilidade que o esteviósido e não apresenta efeitos farmacológicos na homeostasia da glucose ⁽²⁵⁾. Porém são

necessários mais estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos sobre este tipo de substâncias.

Efeitos anti-hipertensivos

Devido à incidência e prevalência da hipertensão, a investigação de novos agentes anti-hipertensores tem ganhado cada vez mais interesse. Supõe-se que o efeito hipotensor da stévia é devido à ação nos vasos sanguíneos e no rim ^(FIGURA 4) ^(25, 29). A vasodilatação diminui a resistência periférica e um possível mecanismo subjacente é a inibição do influxo de cálcio a partir do meio extracelular pelo esteviósido, pois a ação hipotensora deste é melhorada na presença de verapamilo, outro antagonista dos canais de cálcio ^(25, 29). Por outro lado, inibidores da produção de prostaglandinas, como o caso da indometacina, diminuem o efeito hipotensor do esteviósido, levando à hipótese que o efeito vasodilatador seja mediado por prostaglandinas ⁽²⁹⁾. O esteviósido não provocou efeitos adversos no ritmo cardíaco nos estudos feitos em animais e não está associado à diminuição dos níveis plasmáticos de noradrenalina, adrenalina e dopamina ^(3, 25). Relativamente à ação nos rins, estudos em animais mostraram que a administração intravenosa de esteviósido induz a diurese, natriurese e aumenta o fluxo plasmático renal, sem afetar a velocidade de filtração glomerular, pois ocorre vasodilatação tanto nas arteríolas aferentes, como nas eferentes. No túbulo proximal ocorre também uma diminuição da reabsorção de sódio e de glucose ⁽²⁹⁻³¹⁾.

Há estudos que indicam que o efeito hipotensor dos extratos de stévia apenas se manifesta 40 a 60 dias após administração oral contínua e as doses de esteviósido e rebaudiósido A utilizadas como adoçante não provocam hipotensão em indivíduos saudáveis normotensos. Porém, os

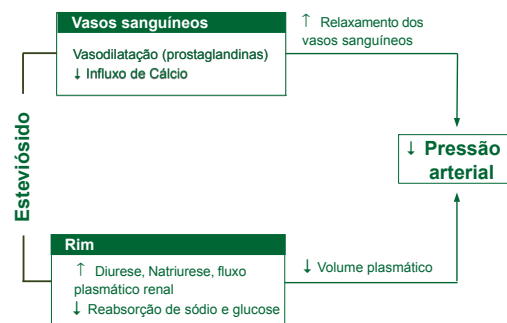


FIGURA 4. Possível mecanismo hipotensor da stévia ⁽²⁹⁾.

estudos realizados acerca do efeito hipotensor do extrato de stévia e dos compostos relacionados (esteviósido e rebaudiósido A) apresentam algumas fragilidades. É necessário investigar se a ineficácia das referidas substâncias é devido à escolha da população estudada, a diferenças na dosagem e de frequência de administração, bem como devido à pureza dos produtos utilizados ⁽²⁵⁾.

Ação antimicrobiana

As plantas possuem compostos antimicrobianos que lhes permitem proteger-se de infecções bacterianas e fúngicas, podendo, por isso, ser uma fonte importante para a descoberta de novos fármacos antimicrobianos. Extratos obtidos a partir da stévia mostram ter atividade perante vários microrganismos (TABELA 3) ⁽³²⁻³⁴⁾. Além disso, os fruto-oligossacarídeos presentes na stévia tornam-na eficaz na prevenção de infecções bacterianas, pois funcionam como pré-bióticos que permitem o desenvolvimento de bactérias benéficas para o organismo humano e limitam o crescimento de possíveis agentes patogénicos. Refira-se, de igual forma, que estes polissacarídeos aumentam a presença de ácidos gordos de cadeia curta, o que diminui o pH a nível do cólon e melhora a absorção de minerais ^(2, 7).

Ação antioxidante

As espécies reativas de oxigénio e as reações onde participam radicais livres encontram-se relacionadas com o envelhecimento e aparecimento de doenças crónicas. O organismo humano tem sistemas antioxidantes inatos que podem não ser suficientes quando o *stress* oxidativo é severo ou contínuo, sendo necessário recorrer a compostos antioxidantes exógenos ⁽³⁵⁾. Após quantificação dos compostos fenólicos, concluiu-se que a atividade antioxidante e o total de compostos fenólicos e flavonoides é maior no caule de stévia que nas folhas. Os resultados obtidos colocam a hipótese de utilização do extrato de stévia como aditivo alimentar em vez de utilizar apenas o esteviósido, pois, deste modo, é garantido um maior consumo de an-

tioxidantes. Porém, a identificação de todos os compostos que intervêm na atividade antioxidante e os mecanismos associados à prevenção de doenças são aspetos a serem estudados ⁽³⁶⁾.

Segurança e interações

Apesar de a stévia ter sido usada durante cerca de 1500 anos pelos nativos do Paraguai, nos últimos 20 anos têm sido colocadas questões de segurança, incluindo os efeitos a longo prazo ^(4, 5, 40). Observou-se que o esteviól é mais tóxico que o esteviósido: estudos *in vitro* com linhas celulares de rim e intestino, determinaram que uma concentração de esteviósido superior a 2mM confere uma diminuição da quantidade de células viáveis enquanto o esteviól a 0,2 mM já é suficiente para provocar o mesmo efeito ^(25, 41).

Pelo fato de se supor que os índios do Paraguai usavam a stévia para fins anticoncepcionais, a referida ação anticoncepcional foi estudada, mas os estudos realizados não são viáveis e há que considerar que as manifestações descritas de infertilidade em ratos machos e fêmeas podem ser devidos às dosagens elevadas usadas durante um longo período de tempo, bem como devido à presença de outras substâncias tóxicas ⁽²⁵⁾. Em estudos a nível genético, foi demonstrado que o esteviósido e o rebaudiósido A são pouco reativos para com o ácido desoxirribonucleico, não provocando mutagenicidade (efeitos atribuídos ao esteviól). Semelhantes conclusões foram obtidas nos estudos realizados em bactérias. Com efeito, o esteviósido não apresentou qualquer efeito mutagénico, ao contrário do esteviól que, após ativação metabólica a nível hepático, apresentou tal efeito num teste que utilizou a *Salmonella typhimurium* TA677 (TM677) ^(40, 41). De facto, após metabolização para 15-oxosteviól, o esteviól pode apresentar efeitos mutagénicos em ratos ^(25, 40). As doses de componentes da stévia usadas como adoçantes são menores que as necessárias para efeitos terapêuticos/toxicológicos e, numa perspetiva a longo prazo, demonstrou-se que o esteviósido

Referência	Extrato (solvente)	Microrganismos que apresentaram inibição
Tadhani & Subhash, 2006 ⁽³²⁾	Metanol	<i>Pseudomona aeruginosa</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>
	Acetato de etilo	<i>Bacillus megaterium</i> ; <i>Aspergillus niger</i>
	Hexano	<i>Bacillus subtilis</i>
Puri & Sharma, 2011 ⁽³⁴⁾	Acetona	<i>Bacillus subtilis</i>

TABELA 3. Atividade antimicrobiana de diferentes extratos de stévia.

Ação	Mecanismo
Imunomodulador	O esteviósido pode atuar em sinergia com o sistema imunitário do hospedeiro ⁽¹⁰⁾ . Num estudo em ratinhos, foi registado um aumento da atividade dos fagócitos, hemaglutinação por anticorpos, bem como melhoramento de outros aspetos relacionados com a resposta imune ⁽³⁷⁾ . O rebaudiósido A não apresenta a atividade imunomoduladora ⁽¹⁰⁾ .
Anti-inflamatório	O esteviósido, em estudos in vitro e in vivo, diminui a formação de edemas, interage com recetores de glucocorticoides e inibe a indução de tumores ^(25, 38) .
Antidiarreico	Extratos de stévia e o esteviósido apresentam capacidade antibacteriana para um largo grupo de bactérias (incluindo <i>Escherichia coli</i> hemorrágica) e uma atividade antiviral perante o rotavírus ^(24, 25) . O esteviósido inibe a motilidade intestinal, inibindo o influxo de iões cálcio para a célula do músculo liso, sendo eficaz nas diarreias associadas a hiperosmolaridade (síndrome do cólon irritável ou a doença inflamatória intestinal) ⁽²⁵⁾ .
Inibidor do aparecimento de cáries dentárias	Em comparação com uma solução de 10% de sacarose 4x/dia durante 5 dias, a lavagem oral com uma solução de stévia demonstrou que metade da população testada teve diminuição da acumulação de placa dentária ⁽³⁹⁾ . A stévia contém taninos, xantinas, flavonoides e esteviósido que inibem o crescimento bacteriano e atuam sobre as enzimas responsáveis pela decomposição dos açúcares, diminuindo a formação de ácidos responsáveis pela desmineralização dos tecidos dentários ^(5, 10, 11) .

TABELA 4. Outras ações de *Stevia rebaudiana*.

administrado durante 90 dias a indivíduos brasileiros com hiperlipidemia, não provocou alterações adversas⁽⁴²⁾. A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (*European Food Safety Authority*, EFSA) em 2010, considerou que os dados existentes não indicam que os glicósidos do esteviol sejam carcinogénicos, genotóxicos ou associados a toxicidade em termos de desenvolvimento ou ação reprodutiva e estabeleceu a dose diária de 4 mg/kg/dia, expresso em equivalentes de esteviol, correspondente a uma dose diária de 5 mg/kg de peso corporal de esteviósido^(7, 25, 43, 44).

Considerando os efeitos dos restantes componentes da stévia, existem alguns que funcionam como fatores antinutricionais: ácido oxálico e taninos. O ácido oxálico diminui a biodisponibilidade do cálcio, ferro e outros nutrientes, enquanto os taninos podem diminuir a biodisponibilidade de alguns nutrientes⁽²⁾.

Capacidade adoçante e interesse económico

O açúcar é considerado um ingrediente alimentar importante, mas muito calórico, sendo preciso encontrar alterna-

tivas menos calóricas. Os esteviósido e o rebaudiósido A apresentam, respetivamente, uma capacidade adoçante de 300 e 400 vezes maior que a sacarose⁽⁴⁵⁾. Assim, perante as desvantagens dos outros adoçantes (o aspartame é contraindicado em caso de fenilcetonúria e a sacarina mostrou ter provocado cancro na bexiga em animais), a stévia surge como alternativa mais eficaz e segura^(3, 10). O extrato de stévia é muito estável a temperaturas elevadas e a um pH compreendido entre 3 e 9⁽³⁻⁵⁾. De facto, a stévia apresenta uma boa estabilidade a uma temperatura superior a 120°C, o que se torna muito importante principalmente para bebidas como o café ou chás⁽⁴⁾. Apesar do esteviósido, rebaudiósido A e do rebaudiósido C apresentarem estruturas químicas semelhantes, há diferenças na capacidade adoçante e no sabor, nomeadamente, o sabor do rebaudiósido A é mais pronunciado que os outros dois glicósidos e é mais solúvel em água, permitindo uma maior variabilidade de formulações. Assim, os extratos de stévia preferenciais são aqueles cuja quantidade de rebaudiósido A é maior^(16, 26, 47). A exploração comercial da stévia começou nos anos 70 e o Japão foi o primeiro país da Ásia a comercializar o

esteviósido, constituindo atualmente o seu maior mercado (4, 9, 46). A stévia representa apenas 1% do mercado dos adoçantes, mas encontra-se em franco crescimento e é alvo do investimento de vários países, o que leva à necessidade de pesquisar os genótipos de stévia com maior capacidade de produção do rebaudiósido A de modo aumentar o rendimento de produção e diminuir a quantidade de outros compostos não desejáveis (4, 7, 10, 15, 16, 46, 48, 49). Por outro lado, podem ser criadas formas de melhorar as características organolépticas do esteviósido, como por exemplo, a modificação enzimática deste composto pela pulanase, isomaltase, β -galactosidase ou sacarase em ciclodextrina (25).

A avaliação sobre a stévia da EFSA, publicada em Março de 2010 além de indicar a dose diária admissível de glicosídeos do esteviol, considerou que tal dosagem seria facilmente ultrapassada, tanto em adultos como em crianças, caso os produtos contenham o máximo dos teores indicados (caso das bebidas não alcoólicas aromatizadas ou refrigerantes - *soft drinks*) (43). Por isso, e uma vez que a necessidade de utilização de adoçantes é cada vez mais importante e é devido às *soft drinks* que a exposição aos glicosídeos do esteviol é maior, em Novembro de 2011, foi proposta a diminuição dos níveis de glicosídeos do esteviol nesse tipo de bebidas e foi autorizada a utilização dos glicosídeos da stévia como aditivos alimentares (50).

Conclusão

A stévia é uma planta com utilização ancestral, cuja importância está a aumentar devido ao seu potencial como adoçante natural seguro e como agente terapêutico em casos de hipertensão, diabetes, estados inflamatórios, imunomodulação, infeções, diarreia e stress oxidativo, entre outras. Tais propriedades são conferidas pelos vários constituintes, onde se destacam os glicosídeos do esteviol: o esteviósido e o rebaudiósido A. Porém, são necessários mais estudos sobre as suas capacidades terapêuticas, a farmacocinética e farmacodinâmica dos seus constituintes e, no que respeita ao seu cultivo, há também que desenvolver formas de aumentar o rendimento da cultura e melhorar a extração dos seus constituintes.

Referências bibliográficas

1. Chaturvedula V, Prakash I. Structures of the novel diterpene glycosides from *Stevia rebaudiana*. Carbohydrate Research 2011; 346: 1057-1060.
2. Lemus-Mondaca R, Vega-Gálvez A, Zura-Bravo L, Ah-Hen K. *Stevia rebaudiana* Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. Food Chemistry 2012; 132: 1121-1132.
3. Brahmachari G, Mandal L, Roy R, Mondal S, Brahmachari A. Stevioside and Related Compounds – Molecules of Pharmaceutical Promise: A Critical Overview. Arch Pharm Chem Life Sci 2011; 1: 5-19.
4. Puri M, Sharma D, Tiwari A. Downstream processing of stevioside and its potential applications. Biotechnology Advances 2011; 29: 781-791.
5. Goyal S, Samsher, Goyal. *Stevia* (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener: a review. International Journal of Food Sciences and Nutrition 2010; 61 (1): 1-10.
6. Harrington K, Southward R, Kitchen K, He X. Investigation of herbicides tolerated by *Stevia rebaudiana* crops. New Zealand Journal of Crop and Horticultural Science 2011; 39 (1): 21-33.
7. Christaki E, Bonos E, Giannenas I, Karatzia M, Florou-Paneri P. *Stevia rebaudiana* as a novel source of food additives. J. Food Nutr Res 2013; 52: 195-202.
8. Wölwer-Rieck U. The Leaves of *Stevia rebaudiana* (Bertoni), Their Constituents and the Analyses Thereof: A Review. J. Agric. and Food Chem 2012; 60: 886-895.
9. Oliveira A, Gonçalves R, Chierrito T, Santos M, Souza L, Gorin P, et al. Structure and degree of polymerisation of fructo- oligosaccharides present in roots and leaves of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni. Food Chemistry 2011; 129: 305-311.
10. Yadav S, Guleria P. Steviol Glycosides from *Stevia*: Biosynthesis Pathway Review and their Application in Foods and Medicine. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2012; 52: 988-998.
11. Geuns J. Molecules of interest Stevioside. Phytochemistry 2003; 64: 913-921.
12. Puri M, Sharma D, Barrow C, Tiwary A. Optimisation of novel method for the extraction of steviosides from *Stevia rebaudiana* leaves. Food Chemistry 2012; 132: 1113-1120.
13. Wölwer-Rieck U, Lankes C, Wawrzun A, Wust M. Improved HPLC method for the evaluation of the major steviol glycosides in leaves of *Stevia rebaudiana*. Eur Food Res and Technol 2010; 231: 581-588.
14. Totté N, Charon L, Rohmer M, Compennolle F, Baboeuf I, Geuns J. Biosynthesis of diterpenoid steviol, an ent-kaurene derivative from *Stevia rebaudiana* Bertoni, via the methylerythritol phosphate pathway. Tetrahedron Lett 2000; 41: 6407-6410.
15. Richman A, Swanson A, Humphrey T, Chapman R, McGarvey B, Pocs R, et al. Functional genomics uncovers three glucosyltransferases involved in the synthesis of the major sweet glucosides of *Stevia rebaudiana*. The Plant Journal 2005; 41: 56-67.
16. Rajasekaran T, Giridhar P, Ravishankar. Prouction of steviosides in ex vitro and in vitro grown *Stevia rebaudiana* Bertoni. Journal of the Science of Food and Agriculture 2007; 87: 420-424.
17. Michalik A, Hollinshead J, Jones L, Fleet G, Yu C, Hu X, et al. Steviamine, a new indolizidine alkaloid from *Stevia rebaudiana*. Phytochemistry Letters 2010; 3: 136-138.
18. Karaköse H, Jaiswal R, Kuhnert N. Characterization and Quantification of Hydroxycinnamate Derivates in *Stevia rebaudiana* Leaves by LC-MS. J. Agric. and Food Chem 2011; 59: 10143-10150.
19. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Steviol glycosides. In Compendium of Food Additive Specifications. 73rd Meeting, FAO JECFA Monographs. Geneva: FAO, 2010: 17-21.

20. Regulamento (UE) n.º 231/2012 da Comissão de 9 de Março de 2012 que estabelece especificações para os aditivos alimentares enumerados nos anexos II e III do Regulamento (CE) número 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial da União Europeia, L83, 2012: 270 - 271 (acedido a 17 de Abril de 2014 em url: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:083:0001:0295:PT:PDF>)
21. Pieri V, Belancic A, Morales S, Stuppner H. Identification and Quantification of Major Steviol Glycosides in Stevia rebaudiana Purified Extracts by ¹H RMN Spectroscopy. J Agric and Food Chem 2011; 59: 4378-4384.
22. Fu Q, Guo Z, Zhang X, Liu Y, Liang. Comprehensive characterization of Stevia rebaudiana using two-dimensional reversed-phase liquid chromatography/ hydrophilic interaction liquid chromatography. J Sep Sci 2012; 35: 1821-1827.
23. Bergs D, Burghoff B, Joehneck M, Martin G. Fast and isocratic HPLC-method for steviol glycosids analysis from Stevia rebaudiana leaves. J Verbr Lebensm 2012; 7: 147-154.
24. Pól J, Hohnová B, Hyötyläinen, T. Characterisation of Stevia rebaudiana by comprehensive two-dimensional liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry. J Chromatogr A 2007; 1150: 85-92.
25. Chatsudhipong V, Muanprasat. Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweetness. Pharmacology and Therapeutics 2009; 121: 41-54
26. Gardana C, Simonetti P, Canzi E, Zanchi R, Pietta P. Metabolism of Stevioside in Rebaudioside A from Stevia rebaudiana Extracts by Human Microflora. J Agric and Food Chem 2003; 51: 6618-6622.
27. Geuns J, Buyse J, Vankeirsbilc A, Temme E, Compennolle F, Toppet S. Identification of Steviol Glucuronide in Human Urine. J Agric and Food Chem 2005; 54: 2794-2798.
28. Wheeler A, Boileau A, Winkler P, Compton J, Prakash I, Jiang X, et al. Pharmacokinetics of rebaudiósidoA and stevioside after oral doses in healthy men. Food and Chemical Toxicology, 2008; 46: S54-S60.
29. Tirapelli C, Ambrosio S, Oliveira A, Tostes R. Hypotensive action of naturally occurring diterpenes: A therapeutic promise for the treatment of hypertension. Fitoterapia 2010; 81: 690-702.
30. Melis M. Chronic administration of aqueous extract of Stevia rebaudiana in rats: renal effects. Journal of Ethnopharmacology 1995; 47: 129-134.
31. Melis M, Rocha S, Augusto A. Steviol effect, a glycoside of Stevia rebaudiana, on glucose clearances in rats. Brazilian Journal of Biology 2209; 69: 371-374.
32. Tadhani M, Subhash R. In vitro Antimicrobial Activity of Stevia Rebaudiana Bertoni Leaves. Trop J Pharm Res 2006; 5 (1): 557-560.
33. Jayaraman S, Manoharan M, Illanchezian S. In vitro Antimicrobial and Antitumor Activities of Stevia Rebaudiana (Asteraceae) Leaf Extrats. Trop J Pharm Res 2008; 7 (4): 1143-1149.
34. Puri M, Sharma D. Antibacterial activity of stevioside towards food-borne pathogenic bacteria. Engineering in Life Sciences 2011; 11 (3): 326-329.
35. Shukla S, Mehta A, Bajpai V, Shukla, S. In vitro antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic leaf extract of Stevia rebaudiana Bert. Food and Chemical Toxicology 2009; 47: 2338-2343.
36. Tadhani M, Patel V, Subhash R. In vitro antioxidant activities of Stevia rebaudiana leaves and callus. J Food Compos Anal 2007; 20: 323-329.
37. Sehar I, Kaul A, Bani S, Pal H, Saxena A. Immune up regulatory response of a non- caloric natural sweetener, stevioside. Chemo-Biological Interactions 2008; 173: 115-121.
38. Ibrahim, N, El-Gengaihi S, Motawe, H, Riad S. Phytochemical and biological investigation of Stevia rebaudiana Bertoni; 1-labda-ne-type diterpene. Eur Food Res and Technol 2007; 224: 483-488.
39. Slavutzky S. Stevia and sucrose effect on plaque formation. J Verbr. Lebensm 2010; 5: 213-216.
40. Suttajit M, Vinitketkaumnuen U, Meevatee U, Buddhasukh D. Mutagenicity and Human Chromosomal Effect of Stevioside, a Sweetener from Stevia rebaudiana Bertoni. Environmental Health Perspectives Supplements 1993; 101 (supl. 3): 53-56.
41. Brusick D. A critical review of genetic toxicity of steviol and steviol glycosides. Food and Chemical Toxicology 2008; 46: S83-S91.
42. Silva G, Assef A, Albino C, Ferri, Tasin G, Tekahashi M, et al. Investigation of the Tolerability of Oral Stevioside in Brazilian Hyperlipidemic Patients. Brazilian Archives of Biology and Technology 2008; 49 (4): 583-587.
43. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). EFSA Journal 2010; 8 (4): 1537.
44. Gardana C, Scaglianti, Simonetti, P. Evaluation of steviol and its glycosides in Stevia rebaudiana leaves and commercial sweetener by ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr A 2010; 1217: 1463-1470.
45. Kolb N, Herrera J, Uliana R. Analysis of Sweet Diterpene Glycosides from Stevia rebaudiana: Improved HPLC Method. J Agric and Food Chem 2001; 49: 4538-4541.
46. Dacome A, Silva C, Costa C, Fontana J, Adelman J, Costa S. Sweet diterpenic glycosides balance of a new cultivar of Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni: Isolation and quantitative distribution by chromatographic, spectroscopic, and electrophoretic methods. Process Biochemistry 2005; 40: 3587-3594.
47. Li J, Chen Z, Di D. Preparative separation and purification of Rebaudioside A from Stevia rebaudiana Bertoni crude extracts by mixed bed macroporous adsorption resins. Food Chemistry 2012; 132: 268-276.
48. Shaffi B, Vismeh R, Beaudry R, Warner R, Jones D. Large-scale profiling of diterpenoid glycosides from Stevia rebaudiana using ultrahigh performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Anal Bioanal Chem 2012; 403: 2683-2690.
49. Li G, Wang R, Quampah A, Rong Z, Shi C, Wu. Calibration and Prediction of Amino Acids in Stevia Leaf Powder Using Near Infrared Reflectance Spectrscopy. J Agric and Food Chem 2011; 59: 13065-13071.
50. Regulamento (UE) n.º. 1131/2011 da Comissão de 11 de Novembro de 2011 que altera o anexo II do Regulamento (CE) n.º 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere aos glicósidos do esteviol. Jornal Oficial da União Europeia L295. 2011: 205-211 (acedido a 17 de Abril de 2014 em url: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:295:0205:0211:PT:PDF>)