



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**AVALIAÇÃO DOS CONFLITOS DE INTERESSES FINANCEIROS EM  
PUBLICAÇÕES SOBRE O CONSUMO DE EDULCORANTES DE ALTA  
INTENSIDADE E ALTERAÇÕES DO PESO CORPORAL: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**REBECA CIRILO DE LIMA**

**RIO DE JANEIRO**

**2020**

**REBECA CIRILO DE LIMA**

**AVALIAÇÃO DOS CONFLITOS DE INTERESSES FINANCEIROS EM  
PUBLICAÇÕES SOBRE O CONSUMO DE EDULCORANTES DE ALTA  
INTENSIDADE E ALTERAÇÕES DO PESO CORPORAL: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Defesa de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Orientador: Prof.<sup>a</sup>. Grazielle Vilas Bôas Huguenin

Co-orientador: Prof.<sup>a</sup>. Gabriela Bioni e Silva

**RIO DE JANEIRO**

**2020**

## FICHA CATALOGRÁFICA

L732a Lima, Rebeca Cirilo de.

Avaliação dos conflitos de interesses financeiros em publicações sobre o consumo de edulcorantes de alta intensidade e alterações do peso corporal: uma revisão sistemática / Rebeca Cirilo de Lima. – Rio de Janeiro, 2020.

85 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Peso corporal. 2. Edulcorantes. 3. Conflito de interesses I. Título.

**AVALIAÇÃO DOS CONFLITOS DE INTERESSES FINANCEIROS EM  
PUBLICAÇÕES SOBRE O CONSUMO DE EDULCORANTES DE ALTA  
INTENSIDADE E ALTERAÇÕES DO PESO CORPORAL: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**REBECA CIRILO DE LIMA**

**ORIENTADOR: PROF.<sup>a</sup>. GRAZIELLE VILAS BÔAS HUGUENIN**

Defesa de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Aprovado em 13 de Março de 2020.

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup>. Annie Seixas Bello Moreira

---

Prof.<sup>a</sup>. Andrea Rocha de Lorenzo

---

Prof.<sup>a</sup>. Camila Maranhã Paes de Carvalho

*Aos meus pais pelo carinho e apoio incondicional sempre.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus, por todas as oportunidades a mim concedidas e por ser meu guia em toda minha caminhada até hoje.

Às minhas queridas orientadoras Prof.<sup>a</sup>. Grazielle Vilas Bôas Huguenin e Prof.<sup>a</sup>. Gabriela Bioni e Silva, por todos os ensinamentos, paciência e dedicação durante todo o mestrado.

Aos meus pais Lucimar e Reinilton, à minha irmã Raquel, ao meu namorado Roberto, por sempre estarem ao meu lado e me darem toda força e apoio necessário para que eu concluísse essa etapa.

“Quando tudo parecer dar errado em sua vida,  
lembre-se que o avião decola contra o vento, e  
não a favor dele.”

Henry Ford

## RESUMO

A busca por novas alternativas de adoçantes aumentou substancialmente nas últimas décadas, à medida que o número de doenças relacionadas ao consumo excessivo de açúcar tornou-se um problema de saúde pública. Embora não haja consenso, evidências indicam que há uma associação direta entre o consumo de edulcorantes artificiais e o ganho de peso corporal e/ou índice de massa corporal. O presente estudo tem como objetivo avaliar potenciais conflitos de interesse financeiros da indústria em publicações sobre a relação do consumo de edulcorantes de alta intensidade e alterações do peso corporal em estudos observacionais e de intervenção em adultos e idosos. Foi realizada uma revisão sistemática, das bases de dados Medline, Embase, Cochrane, Scopus, BVS e LILACS, durante o período de agosto e setembro de 2018. Foi utilizada a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e “Outcomes” [desfecho]) na estratégia de busca para estudos de intervenção, enquanto nos estudos observacionais utiliza-se o fator de exposição como critério. Considerou-se critérios de inclusão estudos observacionais e de intervenção, em adultos, sem restrições de população ou estado de saúde, sem restrição do ano de publicação, restrito aos idiomas português, inglês, e espanhol, e artigos completos. Os critérios de exclusão foram: estudos em animais, estudos transversais, humanos menores de 18 anos, estudos *in vitro*. O risco de viés dos estudos de intervenção foi avaliado de acordo com Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções. O risco de viés dos estudos observacionais foi avaliado de acordo com Escala de Newcastle Ottawa. No total vinte estudos foram incluídos nesta revisão sistemática, nove estudos observacionais e doze de intervenção. O protocolo deste estudo está registrado no PROSPERO (CRD 42016036204). Conclui-se que os achados na literatura sobre os edulcorantes artificiais de alta intensidade e peso corporal parece ser caracterizado por um aumento de publicações de ensaios clínicos favoráveis a utilização de edulcorantes artificiais. Sete dos onze artigos receberam contribuição da indústria alimentícia. Nos estudos observacionais, sete dos nove estudos demonstraram não ser favoráveis a utilização de edulcorantes artificiais. Estes estudos não receberam contribuição da indústria alimentícia. Apesar das limitações deste trabalho, concluímos existir associações entre a presença de conflitos de interesses financeiros das indústrias e os achados sobre a relação entre o consumo de edulcorantes de alta intensidade e alterações do peso corporal em adultos e idosos

Palavras-chave: Peso corporal; Artificial; Adoçante; Baixa caloria; Conflitos de interesses.

## **ABSTRACT**

The search for new sweetener alternatives had increased substantially in recent decades, as the number of diseases related to excessive sugar consumption became a public health concern. Although there is no consensus, there may be a direct association between consumption of artificial sweeteners and body weight gain and/ or body mass index. The present study aims to evaluate potential industry financial conflicts of interest in publications on the relationship of high intensity sweetener consumption and changes on body weight in observational and intervention studies. A systematic review of the Medline, Embase, Cochrane, Scopus, VHL and LILACS databases was performed during August and September 2018. The PICO strategy (Population, Intervention, Comparison and Outcomes) was used in the search strategy intervention studies, while observational studies use the exposure factor as criteria. Inclusion criteria were observational and intervention studies in adults without population or health status restrictions, without restriction on year of publication, restricted to portuguese, English, and Spanish language, and full articles. Exclusion criteria were: animal studies, humans under 18 years, cross-sectional studies, in vitro studies. The risk of bias of intervention studies was assessed according to the Cochrane Manual for Systematic Reviews of Interventions. The risk of bias from observational studies was assessed according to the Newcastle Ottawa Scale. Twenty studies were included in this systematic review, nine observational and eleven intervention studies. The protocol of this study was recorded in the PROSPERO International prospective register of systematic reviews (CRD 42016036204). It is concluded that the findings in the literature on high intensity artificial sweeteners and body weight appear to be characterized by an increase in clinical trial publications favoring the use of artificial sweeteners. And for the most part, these studies received contribution from the food industry. Most observational studies have shown that the use of artificial sweeteners is not favorable. These studies not received contribution from the food industry.

**Keywords:** Body weight; Artificial; Sweetener; Low calorie; Interest conflict;

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Classificação das alternativas de adoçantes .....	18
Figura 2. Estrutura química dos adoçantes artificiais.....	22
Figura 3. Mecanismos dos receptores de sabor doce no intestino.....	27
Figura 4. Fluxograma de triagem e seleção dos artigos .....	44
Figura 5. Resultados favoráveis ou não a utilização de edulcorantes por tipo de estudo....	53
Quadro 1. Síntese dos adoçantes artificiais e suas aplicações.....	23
Quadro 2. Financiamento por empresas de alimentos, bebidas e suplementos (taxonomia)	33
Gráfico 1. Avaliação do risco de viés e a utilização dos edulcorantes nos estudos observacionais .....	56
Gráfico 2. Avaliação do risco de viés e a utilização dos edulcorantes nos ensaios clínicos.	56

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática.	45
Tabela 2. Características dos desfechos dos estudos observacionais incluídos na revisão Sistemática.....	47
Tabela 3. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática.....	49
Tabela 4. Características dos desfechos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática.....	51
Tabela 5. Risco de viés estudos observacionais .....	54
Tabela 6. Risco de viés ensaios clínicos.....	55
Tabela 7. Declaração de COI e agradecimentos nas publicações dos estudos observacionais	58
Tabela 8. Declaração de COI e agradecimentos nas publicações dos ensaios clínicos.....	59
Tabela 9. Fonte de financiamento da pesquisa .....	60
Tabela 10. Avaliação do potencial conflito de interesse financeiro do corpo editorial dos periódicos. ....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COI	Conflitos de Interesses
DCV	Doenças cardiovasculares
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DEXA	Absorciometria bifotônica de raio X
DIMED	Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos
DINAL	Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1
JECFA	<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
IMC	Índice de Massa Corporal
SVS	Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Epidemiologia da obesidade e fatores de risco das doenças cardiovasculares</b>	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>Edulcorantes artificiais de alta intensidade .....</b>	<b>16</b>
2.2.1	<i>Definição de edulcorantes .....</i>	<b>16</b>
2.2.2	<i>Classificação dos tipos e fontes de edulcorantes.....</i>	<b>17</b>
2.2.3	<i>Utilização de produtos light e diet.....</i>	<b>24</b>
2.2.4	<i>Consumo de edulcorantes pela população .....</i>	<b>24</b>
<b>2.3</b>	<b>Relação entre os edulcorantes e obesidade.....</b>	<b>25</b>
2.3.1	<i>Efeitos metabólicos .....</i>	<b>25</b>
2.3.2	<i>Alterações no apetite .....</i>	<b>27</b>
2.3.3	<i>Controvérsias na utilização de edulcorantes artificiais .....</i>	<b>28</b>
2.3.4	<i>Papel dos edulcorantes na microbiota intestinal .....</i>	<b>29</b>
<b>2.4</b>	<b>Conflitos de interesses .....</b>	<b>30</b>
2.4.1	<i>Definição .....</i>	<b>30</b>
2.4.2	<i>Regras dos conflitos de interesses .....</i>	<b>31</b>
2.4.3	<i>Motivações para regulação dos conflitos de interesses .....</i>	<b>33</b>
2.4.4	<i>Parâmetros para avaliação dos conflitos de interesses .....</i>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>37</b>
<b>4.2</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
<b>5.1</b>	<b>Protocolo e registro.....</b>	<b>38</b>

5.2	Definição do objeto de estudo .....	38
5.3	CrITÉrios de elegibilidade .....	38
5.4	Fontes de informação .....	39
5.5	EstratÉgia de busca .....	39
5.6	Registro dos estudos e seleção.....	40
5.7	Extração de dados.....	40
5.8	Desfechos e priorização .....	41
5.9	Avaliação dos riscos de vieses .....	41
5.10	Avaliação dos conflitos de interesses.....	42
6	RESULTADOS.....	43
6.1	Seleção dos estudos e coleta de dados .....	43
6.2	Características dos estudos .....	43
6.3	Avaliação do risco de viés.....	53
6.4	Risco de viés nos estudos favoráveis e não favoráveis à utilização de edulcorantes artificiais de alta intensidade.....	55
6.5	Declaração de conflitos de interesses nas publicações.....	57
6.6	Conflitos de interessses e fonte de financiamento da pesquisa e periódico ....	59
7	DISCUSSÃO.....	65
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	69
	REFERÊNCIAS .....	70
	APÊNDICES .....	76

## 1 INTRODUÇÃO

Os adoçantes dietéticos, também conhecidos como edulcorantes artificiais, são definidos como produtos formulados para atender às necessidades de pessoas com restrição de carboidratos, tais como: sacarose, frutose, e glicose<sup>(1)</sup>. Os adoçantes são substitutos do açúcar capazes de duplicar o poder de doçura, com menor oferta calórica, e devido a isto, atraíram consumidores<sup>(2)</sup>. Para atender as recomendações alimentares para portadores de diabetes e controle da glicose sanguínea, a indústria alimentícia contribuiu para mudança, fornecendo produtos adaptados sob várias formas de apresentação de adoçantes alternativos<sup>(3)</sup>, e isso impulsionou o mercado de alimentos dietéticos<sup>(4)</sup>.

Nos últimos 40 anos, houve um aumento na comercialização dos adoçantes em todo mundo. Na maioria dos países industrializados, até os anos 80, existiam apenas três edulcorantes disponíveis comercialmente: a sacarina, o ciclamato e o aspartame, também conhecidos como adoçantes da primeira geração. A partir de então, uma segunda geração de adoçantes, representados pela sucralose e pelo acesulfame-K, foram aprovados para o consumo humano e estão conquistando gradualmente o mercado mundial. Alguns adoçantes, como o alitame, a estévia, a neohesperidina, o neotame e a taumatina, são comercializados e consumidos apenas em alguns países ou regiões geográficas, sendo menos conhecidos<sup>(5)</sup>. A dulcina já foi também um adoçante artificial amplamente utilizado, porém, sua venda foi proibida<sup>(6)</sup>.

No Brasil, os produtos dietéticos, até a década de 1980, eram regulamentados como drogas, sendo comercializados em farmácias e consumidos por quem necessitasse controlar ingestão de sacarose, como portadores de diabetes mellitus ou outras doenças<sup>(4)</sup>. Entretanto, a partir de 1988 os produtos à base de edulcorantes tiveram seu uso estendido para a população em geral, pois foram reconhecidos dentro da classe de alimentos dietéticos, e deixaram de ser

registrados na Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos (DIMED), passou a ser responsabilidade da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos (DINAL) <sup>(1, 7)</sup>.

A indústria alimentícia reformulou alguns de seus produtos com o intuito de reduzir o teor de açúcar e fornecer alternativas de baixas calorias. Tendo em vista que orientações da Organização Mundial de Saúde limitam o açúcar adicionado em 10% da energia total para o tratamento da obesidade, a ênfase na redução de calorias e açúcar foi uma estratégia para o tratamento de tal <sup>(8)</sup>.

Dentre as alternativas para o tratamento da obesidade, as intervenções dietéticas com edulcorantes ganharam popularidade na mídia, por promover a garantia de rápida perda de peso e controle do conteúdo energético da dieta. A indústria alimentícia, por sua vez, aproveita a alegação de rápida perda de peso e, também, a hipotética segurança para todas as idades, para promover a comercialização dos adoçantes dietéticos <sup>(9)</sup>.

Embora não haja consenso, evidências indicam que há uma associação direta entre o consumo de edulcorantes artificiais e o ganho de peso corporal e/ou índice de massa corporal (IMC), uma vez que, os adoçantes possivelmente aumentam a palatabilidade e estimulam a ingestão alimentar. Uma das hipóteses aponta a falta de estimulação da fase cefálica da digestão como um fator de risco para obesidade <sup>(10)</sup>. Uma outra, exhibe o questionamento relacionado aos edulcorantes à secreção de insulina e ao metabolismo da glicose <sup>(10, 11)</sup>. Ainda, outra hipótese propõe alteração da microbiota intestinal através da intolerância à glicose, e diminuição das bactérias benéficas <sup>(12)</sup>. Uma possível explicação para essas hipóteses, que divergem das justificativas anteriores favoráveis para utilização de edulcorantes, pode ser a presença de vieses relacionados com a fonte do financiamento <sup>(13)</sup>.

O uso do financiamento da indústria para pesquisa científica pode influenciar os resultados dos estudos publicados, levando as conclusões que poderiam apoiar os interesses do setor <sup>(14)</sup>. Pouco se sabe sobre o papel do patrocínio da indústria no campo da nutrição, pois

estudos patrocinados pela indústria podem ser tendenciosos, embora também seja possível observar algum grau de viés em estudos realizados por autores acadêmicos, os quais trabalham independentemente do financiamento da indústria <sup>(15)</sup>. A pesquisa financiada por empresas de bebidas ou açúcar pode tentar neutralizar descobertas não favoráveis feitas por pesquisadores e pode contribuir para disseminar informações contraditórias e inconclusivas para a comunidade científica e o público em geral <sup>(15)</sup>.

Neste sentido, o conflito de interesse é um tema cuja relevância é amplamente reconhecida no mundo acadêmico. A responsabilidade de lidar com esse aspecto na publicação científica é partilhada entre autores, editores, conselho científico, e patrocinadores de periódicos. Todos os autores envolvidos no processo de produção de um periódico científico podem se encontrar em situações de conflito de interesse, e devem procurar identificá-las. <sup>(16)</sup>

Mediante as discordâncias encontradas entre os pesquisadores com relação ao efeito dos edulcorantes comparado a ausência ou outras alternativas adoçantes, no peso corporal e/ou estado nutricional dos seus consumidores, e considerando que o viés de publicação relacionado aos conflitos de interesse pode ser um problema importante que compromete a confiabilidade de suas conclusões, torna-se necessário investigar de forma mais criteriosa a literatura científica sobre essa temática. Com isso, pretende-se gerar em nosso estudo, evidências que fomentem a elaboração de orientações sobre a utilização dessas substâncias em adultos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Epidemiologia da obesidade e fatores de risco das doenças cardiovasculares

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, sendo principal fator de risco para várias doenças crônicas incluindo diabetes mellitus, doenças cardiovasculares (DCV) e câncer <sup>(17)</sup>. A obesidade foi assumida como prioridade nas políticas públicas diante da sua magnitude e da associação com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), especialmente DCV<sup>(18)</sup>.

Uma coorte, *Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*, nos Estados Unidos investigou o papel da obesidade no risco de desenvolvimento de DCV e síndrome metabólica através da ingestão de bebidas adoçadas<sup>(19)</sup>. O estudo avaliou os efeitos da obesidade sobre fatores de risco cardiovasculares e sobre os sinais subclínicos de DCV em 6.814 participantes sem DCV prévia. Hipertensão e diabetes, bem como achados cardiovasculares subclínicos foram mais prevalentes em pacientes obesos do que em pacientes não obesos, a ingestão de bebidas adoçadas foi apontada como um estímulo para alterações no peso corporal <sup>(19)</sup>.

De acordo com a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção pra Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2018, no Brasil o número de obesos aumentou 67,8% entre 2006 e 2018 na população adulta, saindo de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018 <sup>(20)</sup>. Nos últimos anos houve grandes mudanças na dieta e no estilo de vida da população brasileira. Tais mudanças são respostas à industrialização, urbanização, desenvolvimento econômico e à globalização dos mercados. Com isto, houve um impacto na saúde e no estado nutricional dos indivíduos, marcado então pela obesidade e desnutrição crônica <sup>(21)</sup>. Essas alterações caracterizam uma transição epidemiológica e nutricional <sup>(22)</sup>.

De forma resumida, pode-se considerar a transição epidemiológica como o resultado de variações comportamentais dos padrões de morbimortalidade e fecundidade, que determinam mudanças na estrutura populacional, ao se processarem as alterações na maneira de adoecer e morrer. É uma mudança gradual que passa a se caracterizar predominantemente por doenças crônicas não transmissíveis <sup>(22)</sup>. A transição nutricional, por sua vez, integra os processos de transição demográfica e epidemiológica, caracterizado por mudanças no padrão alimentar e de prática atividade física com consequência direta no estado nutricional da população <sup>(23)</sup>.

Atualmente, a presença de dietas ricas em açúcares e gorduras são, em parte, responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (24, 25). O aumento expressivo na ingestão de açúcar na dieta (por exemplo sacarose, xarope de milho, frutose), em destaque os açúcares consumidos sob forma de bebidas, têm sido intimamente ligado ao aumento no risco de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis (26).

Diante da epidemia de sobrepeso e obesidade e sob forte influência da mídia e dos padrões da sociedade atual de culto ao corpo e boa forma física, houve uma grande mudança nos hábitos alimentares da população brasileira, com o uso dos adoçantes artificiais ganhando destaque em substituição ao açúcar convencional<sup>(27)</sup>. Outra grande mudança foi o aumento das prescrições de adoçantes por profissionais de saúde. Os edulcorantes fornecem doçura aos alimentos e bebidas sem adicionar calorias, sendo útil para controlar a glicemia de pacientes diabéticos e o conteúdo energético da dieta de indivíduos. No entanto, sua utilidade na redução de peso corporal tem sido recentemente questionada<sup>(28)</sup>.

## **2.2 Edulcorantes artificiais de alta intensidade**

### *2.2.1 Definição de edulcorantes*

Os adoçantes de alta intensidade são comumente usados como substitutos do açúcar ou alternativas ao açúcar, pois contribuem com pouca ou nenhuma caloria quando adicionado ou alimento, além disso, são mais doces que o açúcar<sup>(29)</sup>. De acordo com a Codex Alimentarius, os edulcorantes são aditivos alimentares adicionados intencionalmente com a finalidade tecnológica ou sensorial na substituição da sacarose em qualquer fase de processamento alimentar e podem ou não contribuir para o valor energético do gênero alimentício resultante<sup>(30)</sup>.

Nos EUA a *Food and Drug Administration (FDA)* avalia a segurança e adequabilidade de potenciais novos “aditivos” (por exemplo, edulcorantes), atribuindo o estatuto GRAS (*Generally Recognised as Safe*) aos produtos que sejam considerados seguros e adequados para uso<sup>(29)</sup>. Já no Brasil, a fim de fixar identidade e características mínimas de qualidade, a Portaria MS 38/98 estabeleceu a definição “adoçante de mesa” para todos os produtos formulados para conferir sabor doce aos alimentos e bebidas<sup>(31)</sup>. O termo “adoçante dietético” foi conferido para dietas com restrição de sacarose, frutose e glicose (dextrose) também pela

Portaria MS 38/98, para atender às necessidades de pessoas sujeitas à restrição de ingestão desses açúcares <sup>(31)</sup>

Os adoçantes estão presentes em vários produtos alimentícios, tais como: refrigerantes, gelatinas, geleias, produtos lácteos, sorvetes, e gomas mascar. São utilizados pela indústria com função tecnológica de conferir o sabor doce, com menos calorias para atender as necessidades de indivíduos com restrição de sacarose. Encontram-se também em medicamentos, com função de mascarar características organolépticas desfavoráveis dos fármacos, e em produtos de higiene bucal para diminuir a incidência de carie, visto que não atuam como substrato para bactérias que compõe a microbiota da cavidade oral <sup>(32)</sup>.

A segurança do consumo de adoçantes é avaliada internacionalmente pelo Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Trata-se de um comitê de especialistas administrado pela FAO e pela Organização Mundial de Saúde, com o intuito de elaborar uma recomendação de ingestão diária aceitável, por meio de parâmetros toxicológicos após análises da literatura científica<sup>(29)</sup>. No Brasil, a regulamentação do consumo de edulcorantes é da responsabilidade do Ministério da Saúde por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com base em normas internacionais sobre o uso de aditivos dos alimentos. Os tipos de edulcorantes não calóricos atualmente permitidos para comercialização no Brasil são: sacarina sódica, ciclamato de sódio, aspartame, acesulfame de potássio, sucralose, esteviosídeo, neotame e taumatina <sup>(33)</sup>.

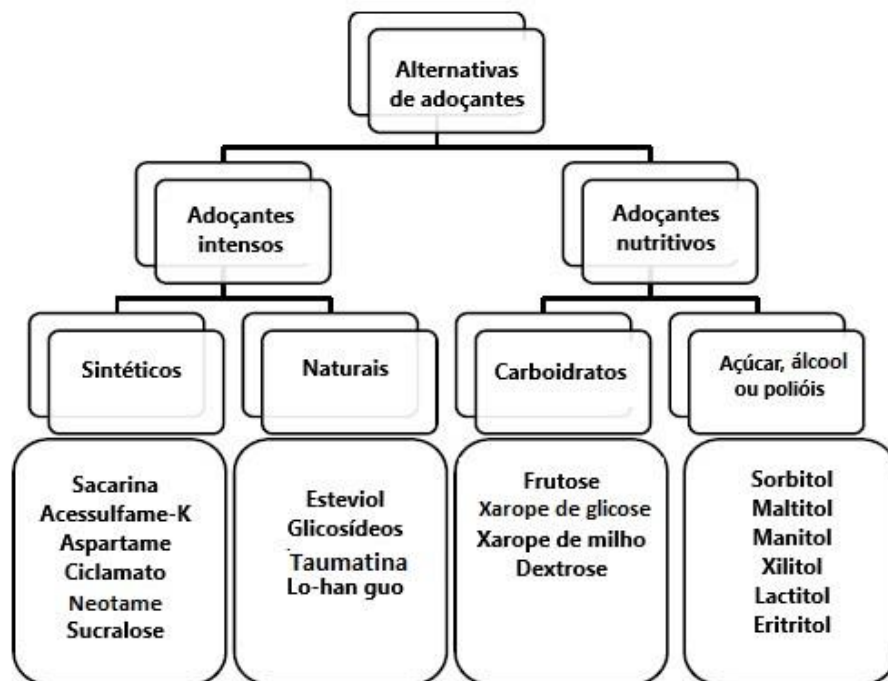
### 2.2.2 *Classificação dos tipos e fontes dos edulcorantes*

O Codex Alimentarius classifica os substitutos da sacarose, como aditivos alimentares, em dois grupos: edulcorantes intensos (ou não nutritivos) e edulcorantes de corpo (ou nutritivos). Os edulcorantes intensos (ou não nutritivos) fornecem somente alto poder de doçura comparado ao açúcar; não desempenham nenhuma outra função tecnológica no produto final; são pouco calóricos ou não calóricos, e são utilizados em quantidades (de adição) muito pequenas. Os edulcorantes de corpo (ou nutritivos) fornecem energia e textura aos alimentos; geralmente contém o mesmo valor calórico do açúcar; e são utilizados em quantidades maiores. Apresentam poder adoçante inferior quando comparado aos edulcorantes intensos, igual ou levemente superior ao da sacarose <sup>(30)</sup>.

De acordo com Jain T & Grover K., os substitutos do açúcar também são classificados de acordo com grau de intensidade como mostra a Figura 1. Aquelas substâncias que

apresentam centenas ou milhares de vezes mais doçura que o açúcar, sem fornecer calorias, podem ser chamados adoçantes de alta intensidade, que são os adoçantes artificiais ou sintéticos, não nutritivos. E os adoçantes naturais de alta intensidade são substâncias de origem vegetal que apresentam alta potência de doçura. De outra forma, os adoçantes de carboidratos representam adoçantes nutritivos que fornecem calorias na forma de carboidratos. Os adoçantes nutritivos com redução de calorias são substâncias que conferem sabor doce com baixa caloria, ou até sem calorias, como exemplo sorbitol, xilitol ou eritritol (2).

A classificação dos adoçantes de acordo com Jain T & Grover K. foi apresentado na Figura 1.



**Figura 1:** Classificação das alternativas de adoçantes.

Fonte: traduzido de Jain T, Grover K. (2)

A sacarina foi a primeira a ser descoberta em 1879, sendo um adoçante artificial derivado do petróleo. É o edulcorante mais antigo e estudado nos últimos tempos, apresentando doçura superior a sacarose entre 200 e 700 vezes. Até hoje, representa a alternativa de menor custo para população. Em altas concentrações tem um sabor residual amargo e metálico, é resistente ao calor e é utilizada em produtos como adoçantes de mesa, bebidas dietéticas, geleias, sorvetes e gelatinas (3, 34, 35).

A dulcina é um adoçante artificial sintético descoberta em 1883, e possui poder adoçante 250 vezes maior que a sacarose, com a vantagem de não apresentar sabor amargo. O uso da dulcina foi interrompido na década de 1960, devido à incidência de efeitos colaterais tóxicos. No entanto, estudos farmacêuticos ainda estão sendo realizados utilizando a dulcina como um composto que estimula os receptores de sabor doce na língua humana, para identificar uma rota sintética que envolve vários intermediários sobre o organismo humano, e em razão da sua preparação ocorrer a partir de substratos facilmente acessíveis <sup>(6)</sup>.

O esteviosídeo é um adoçante natural descoberto em 1899, derivado de uma planta (*Stevia rebaudiana*) com folha de sabor adocicado. Possui poder de doçura 300 vezes superior ao da sacarose. Apresenta sabor residual amargo e metálico, porém é resistente ao calor e à uma ampla faixa de pH, o que o torna interessante do ponto de vista da indústria. Observa-se a sua utilização em bebidas, enlatados, gomas de mascar e biscoitos <sup>(36)</sup>.

O ciclamato é um adoçante artificial descoberto em 1937 derivado de um ácido orgânico. Possui doçura 30 vezes maior a da sacarose, sendo o menos intenso de todos. Apresenta uma lenta percepção de doçura, com sabor residual azedo. Tem resistência ao calor, e é utilizado na confecção de adoçantes de mesa e bebidas dietéticas. O ciclamato é frequentemente combinado a sacarina por ser o menos doce dos edulcorantes intensos, apresentar lenta percepção de doçura e, seu sabor residual ser eliminado quando há combinação da sacarina. Portanto, a sacarina e o ciclamato são sinérgicos, permitindo a economia de custos para indústria através da redução da utilização das suas concentrações <sup>(2, 34, 35)</sup>.

A neohesperidina foi descoberta em 1950, e representa um glicosídeo de flavona encontrado na laranja de Sevilha. A neohesperidina é um adoçante intenso não nutritivo, com doçura duradoura e capacidade de reduzir o amargor. É o adoçante ideal para suco de laranja, e comumente utilizado em sucos, refrigerantes, laticínios, sobremesas, produtos de confeitaria e compotas <sup>(37, 38)</sup>.

O aspartame é um adoçante artificial descoberto em 1965, composto por dois aminoácidos (ácido aspártico e fenilalanina). Possui sabor doce, mais próximo a sacarose e não apresenta sabor residual. Seu poder de doçura é 200 vezes superior ao da sacarose. Não é resistente ao calor, e é indicado para confecção de alimentos frios, iogurtes lácteos e misturas secas, pois apresenta sabor doce bastante agradável, além de realçar e prolongar o sabor do produto ao qual foi adicionado. Por conter fenilalanina, não é indicado para portadores de fenilcetonúria <sup>(3, 34)</sup>.

O neotame foi desenvolvido por uma empresa produtora de aspartame na década de 1960, é um derivado do aspartame, aproximadamente 8000 vezes mais doce que a sacarose, e possui um sabor doce e limpo. Não apresenta sabor amargo ou metálico. É utilizado na confecção de muitos produtos como refrigerantes, gomas de mascar, bebidas lácteas e de confeitaria<sup>(2)</sup>.

O acessulfame-K foi descoberto em 1967, e é aproximadamente 200 vezes mais doce que a sacarose, porém apresenta um alto sabor residual. É resistente ao calor, e quando usado em combinação a outros edulcorantes como aspartame e sucralose, pode melhorar o sabor do produto, visto que, sua doçura é rapidamente perceptível, porém, não resistente. Compõe uma variedade de alimentos e bebidas, como produtos lácteos, produtos de panificação, doces, chicletes, compotas, marmeladas, frutas enlatadas, entre outros<sup>(2, 34)</sup>.

O rebaudiosideo foi descoberto na década de 1970, derivado das folhas de *Stevia rebaudiana*, e possui poder doce similar ao dos esteviosídeos, entre 100 e 300 vezes mais doce que a sacarose. Os derivados dos esteviosídeos estão disponíveis em três faixas de pureza: extrato bruto, 50% e 90%. A partir desses extratos, derivados dos esteviosídeos têm sido utilizados em uma ampla gama de alimentos, com aplicação em bebidas, doces, chocolates, chicletes, iogurtes, e geleias<sup>(37, 38)</sup>.

A sucralose foi descoberta em 1976, obtido a partir da cloração da molécula de glicose. Possui poder de doçura 600 vezes maior que a sacarose. É um adoçante artificial com sabor doce e agradável, não apresenta sabor amargo, residual ou metálico. É resistente ao calor, e utilizada em produtos como adoçantes de mesa, refrescos, sobremesas instantâneas, aromatizantes, conservantes, temperos, molhos prontos e compotas<sup>(3, 34, 35)</sup>.

O fruto *Luo Han Guo* ou *Monk fruit* foi descoberto em 1980, derivado da *Siraitia grosvenori* (*Swingle*). Possui poder de doçura 300 vezes maior que a sacarose. Sua utilização é possível através da extração dos sete glicosídeos de mogrol, semipurificados com sabor doce. Os produtos disponíveis comercialmente são pós amarelos claros, com solubilidade em água. Também são encontrados em concentrados de frutas<sup>(38)</sup>.

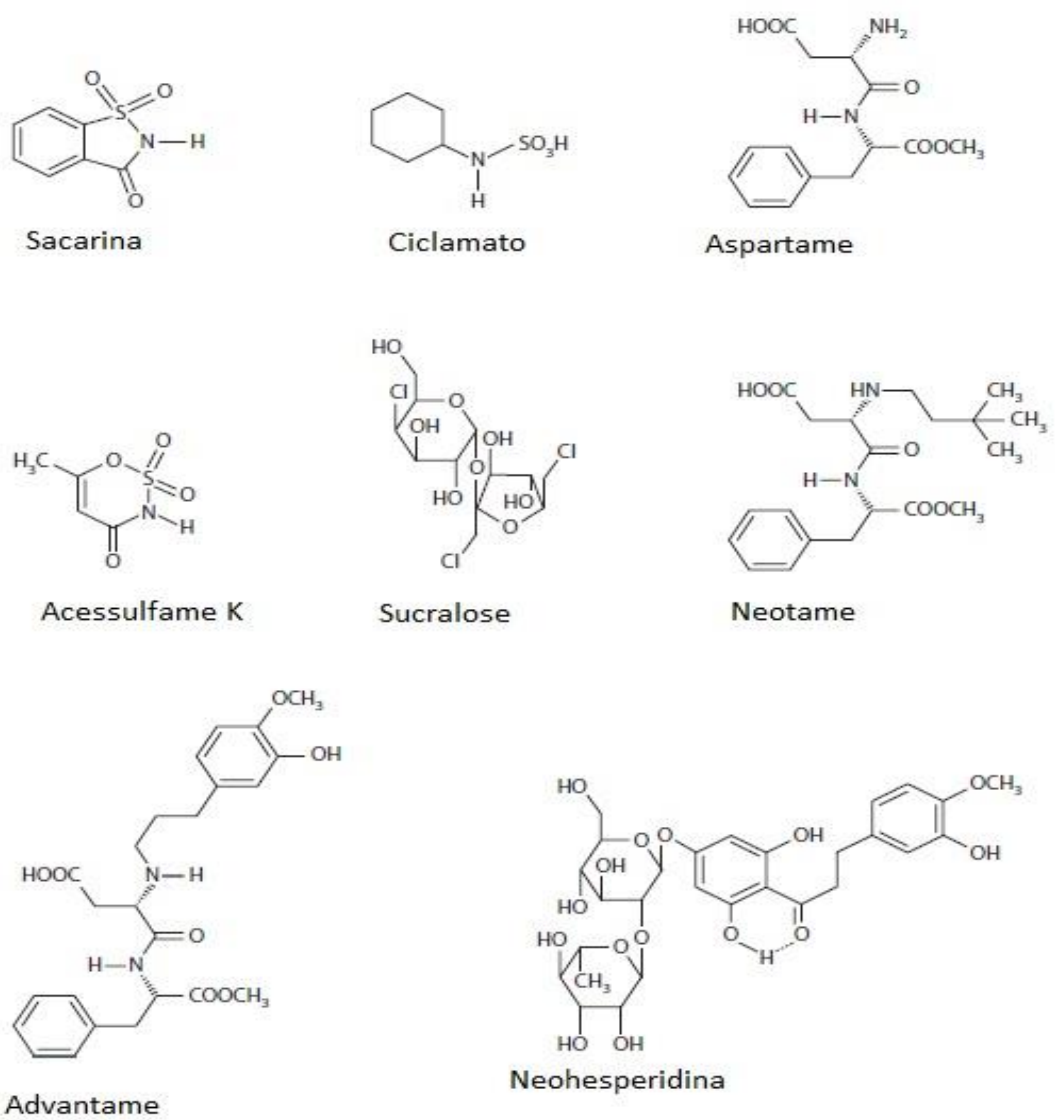
O alitame foi descoberto em 1986, e é um edulcorante intenso, com doçura 200 vezes maior do que a sacarose. É um dipeptídeo de ácido L-aspartico e D-alanina prontamente absorvido no trato gastrointestinal e, em seguida, rapidamente metabolizado e excretado. Apresenta-se muito estável à variação de pH e temperatura, com sabor doce, limpo e sem notas amargas. É empregado a alimentos assados e bebidas carbonadas<sup>(3)</sup>.

A taumatina foi descoberta em 1988, e representa um componente doce do fruto da planta *Thaumatococcus danielli*. As taumatinas são 3000 vezes mais doces do que a sacarose. É amplamente utilizada como adoçante e realçador de sabor na indústria de alimentos <sup>(38)</sup>.

O advantame foi descoberto em 2003, derivado do aspartame, e possui grau de doçura 20.000 a 37.000 vezes maior que a sacarose. Seu perfil sensorial é similar ao aspartame, com sabor doce dominante e baixa percepção de sabor residual amargo e ácido. Em baixas concentrações, pode ser utilizado como intensificador de sabor. O alto grau de dulçor confere a ele grande potencial para ser empregado como um agente edulcorante em vários produtos alimentícios, como por exemplo: aplicações em bebidas em pó, realçador de sabor em bebidas, chicletes e iogurtes <sup>(39)</sup>.

Os edulcorantes artificiais são encontrados nos alimentos ultraprocessados. O Guia Alimentar da População brasileira destaca que os adoçantes artificiais estão inseridos em diversos tipos de guloseimas, bebidas adoçadas, pós para refresco, embutidos. O Guia recomenda evitar alimentos ultraprocessados devido a sua composição nutricional, como óleos vegetais naturalmente ricos em gorduras saturadas, hidrogenadas, trans, e aumento do conteúdo de açúcar <sup>(40)</sup>.

A figura 2 representa a estrutura química dos adoçantes artificiais, e o quadro 1 representa a síntese dos adoçantes e suas aplicações.



**Figura 2:** Estrutura química dos adoçantes artificiais

Fonte: DuBois G, Prakash I<sup>(38)</sup>

Quadro 1. Síntese dos adoçantes artificiais e suas aplicações

Adoçante	Ano da descoberta	Grau doçura*	Aplicações
Sacarina	1879	200 -700x	Produtos adoçantes de mesa, bebidas dietéticas, geleias, sorvetes e gelatinas
Dulcina	1883	250x	Não é mais utilizado
Esteviosídeo	1899	300x	Utilização em bebidas, enlatados, gomas de mascar e biscoitos
Ciclamato	1937	30x	Confecção de adoçantes de mesa e bebidas dietéticas (frequentemente combinado a sacarina)
Neohesperidina	1950	1500- 1800x	Adoçante ideal para suco de laranja, e comumente utilizado em sucos, refrigerantes, laticínios, sobremesas, produtos de confeitaria e compotas
Neotame	1960	8000x	Confecção de muitos produtos como refrigerantes, gomas de mascar, bebidas lácteas e de confeitaria
Aspartame	1965	200x	Confecção de alimentos frios, iogurtes lácteos e misturas secas,
Acessulfame-K	1967	200x	Produtos lácteos, produtos de panificação, doces, chicletes, compotas, marmeladas, frutas enlatadas, entre outros
Rebaudiosídeo	1970	100-300x	Aplicação em bebidas, doces, chocolates, chicletes, iogurtes, e geleias
Sucralose	1976	600x	Adoçantes de mesa, refrescos, sobremesas instantâneas, aromatizantes, conservantes, temperos, molhos prontos e compotas
<i>Luo Han Guo</i> ou <i>Monk fruit</i>	1980	300x	Produtos disponíveis comercialmente em pós amarelos claros, com solubilidade em água.
Alitame	1986	200x	Alimentos assados e bebidas carbonadas
Taumatina	1988	3000x	Utilizada como adoçante e realçador de sabor na indústria de alimentos
Advantame	2003	20,000 - 37,000x	Aplicações em bebidas em pó, realçador de sabor em bebidas, chicletes e iogurtes

\* grau de doçura em "vezes" comparada ao açúcar

### 2.2.3 Utilização dos produtos diet e light

Até os anos 1980, os produtos diet e light eram considerados medicamentos restritos à comercialização em farmácias. Eram constituídos basicamente, de adoçantes dietéticos controlados pela Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos (DIMED). A partir de 1988, por meio da Portaria nº1 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde (SVS/MS), estes produtos passaram a ser considerados alimentos sendo controlados pela Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos (DINAL). Esta fato foi decisivo para expansão deste mercado no Brasil <sup>(41)</sup>.

Os alimentos *diet* e *light* se enquadram como “alimentos para fins especiais”, que são definidos pela Portaria SVS/MS 29/98 como alimentos especialmente formulados ou processados, nos quais se introduzem modificações no conteúdo de nutrientes, adequados à utilização em dietas diferenciadas e/ou opcionais, atendendo às necessidades de pessoas em condições metabólicas e fisiológicas específicas”<sup>(42)</sup>.

Os alimentos são denominados *diet* quando passam por uma redução na quantidade de um determinado nutriente, podendo ser açúcares, gorduras, proteínas, sódio, entre outros <sup>(34)</sup>. De acordo com a legislação, o termo diet pode ser utilizado para alimentos destinados a dietas com restrição de nutrientes e para aqueles com ingestão controlada de nutrientes, como os alimentos para controle do peso e os destinados a dietas de ingestão controlada de açúcares <sup>(42)</sup>. Assim, o alimento pode ser considerado *diet* de açúcares quando é isento deste nutriente ou quando contém no máximo 0,5% de açúcares em sua composição <sup>(34)</sup>.

Os alimentos podem ser considerados *light* quando possuem teor reduzido de determinado nutriente em comparação a um alimento similar, denominado tradicional ou convencional. Segundo a legislação, esta redução dever ser de no mínimo 25% <sup>(42)</sup>. Embora o teor calórico não seja um nutriente, ele também está passível de redução, assim quando um produto possui uma redução de 25% do seu teor calórico, é considerado light em relação às calorias<sup>(34)</sup>.

### 2.2.4 Consumo de edulcorantes pela população

De acordo com Popkin e Nielsen (2003), o uso de adoçantes aumentou em todo o mundo. Analisando os dados de 103 países, os autores concluem que, entre 1962 e 2000, a

ingestão de adoçantes artificiais aumentou 74 kcal por dia, o que significa um aumento de 15% na contribuição destes produtos para o total de ingestão calórica/dia<sup>(43)</sup>.

Segundo Sylvetsky, o consumo de adoçantes artificiais nos Estados Unidos nos períodos 1999-2000 e 2007-2008, aumentou em 18% em toda população. Durante o mesmo período de tempo, não houve diferença na média de ingestão calórica. Além disso, a prevalência do consumo de bebidas com adoçantes de baixa caloria aumentou drasticamente. Entre as crianças, a prevalência do consumo de bebidas de baixa caloria aumentou de menos de 1% para mais de 7%. Entre os adultos a prevalência do consumo de bebidas de baixa caloria aumento de 2% para 8%<sup>(44)</sup>.

Um estudo em 2011 de base populacional realizado em Pelotas, Rio Grande do Sul, mostrou que a forma de utilização de adoçante dietético em quase 98% dos usuários foi na forma líquida, sendo os mais consumidos (89,2%) os compostos por edulcorantes artificiais sacarina sódica e ciclamato de sódio. Apenas 3,3% dos usuários referiram utilizar adoçante dietético à base de edulcorante natural (esteviosídeo). Quando questionados sobre quem recomendou a utilização do adoçante dietético, referiram não receber recomendação de ninguém. Entre aqueles que receberam recomendação, o médico foi mais citado (76,4%)<sup>(45)</sup>.

O aumento global das doenças crônicas não transmissíveis, especialmente obesidade e diabetes mellitus pode ser uma das justificativas para o consumo cada vez maior desse tipo de produto<sup>(46)</sup>. Estudos sobre o consumo de adoçantes realizados em populações específicas, geralmente abordando os efeitos do consumo de edulcorantes a longo prazo, apontam sua relação com a saúde, tais como chances do desenvolvimento de câncer, aumento do apetite, e ganho de peso principalmente<sup>(47)</sup>.

## **2.3 Relação entre os edulcorantes e obesidade**

### *2.3.1 Efeitos metabólicos*

Acreditava-se que os adoçantes não nutritivos eram substitutos saudáveis dos açúcares, visto que, conferem sabor doce sem calorias ou efeitos glicêmicos<sup>(12)</sup>. No entanto, as recomendações dietéticas são inconsistentes entre diferentes organizações de saúde, e muitas vezes inconclusivas<sup>(8)</sup>. Por exemplo, o Relatório científico 2015 do comitê consultivo das diretrizes dietéticas afirmou que os açúcares adicionados devem ser reduzidos na dieta e não substituídos por adoçantes de baixa caloria, mas, substituídos por água, no lugar de bebidas adoçadas com açúcar<sup>(48)</sup>. A declaração da *American Heart Association* e *American Diabetes*

*Association*, também pediu cautela no uso de edulcorantes devido dados insuficientes para determinar se o seu uso promove benefícios no apetite, peso corporal e balanço energético <sup>(49)</sup>.

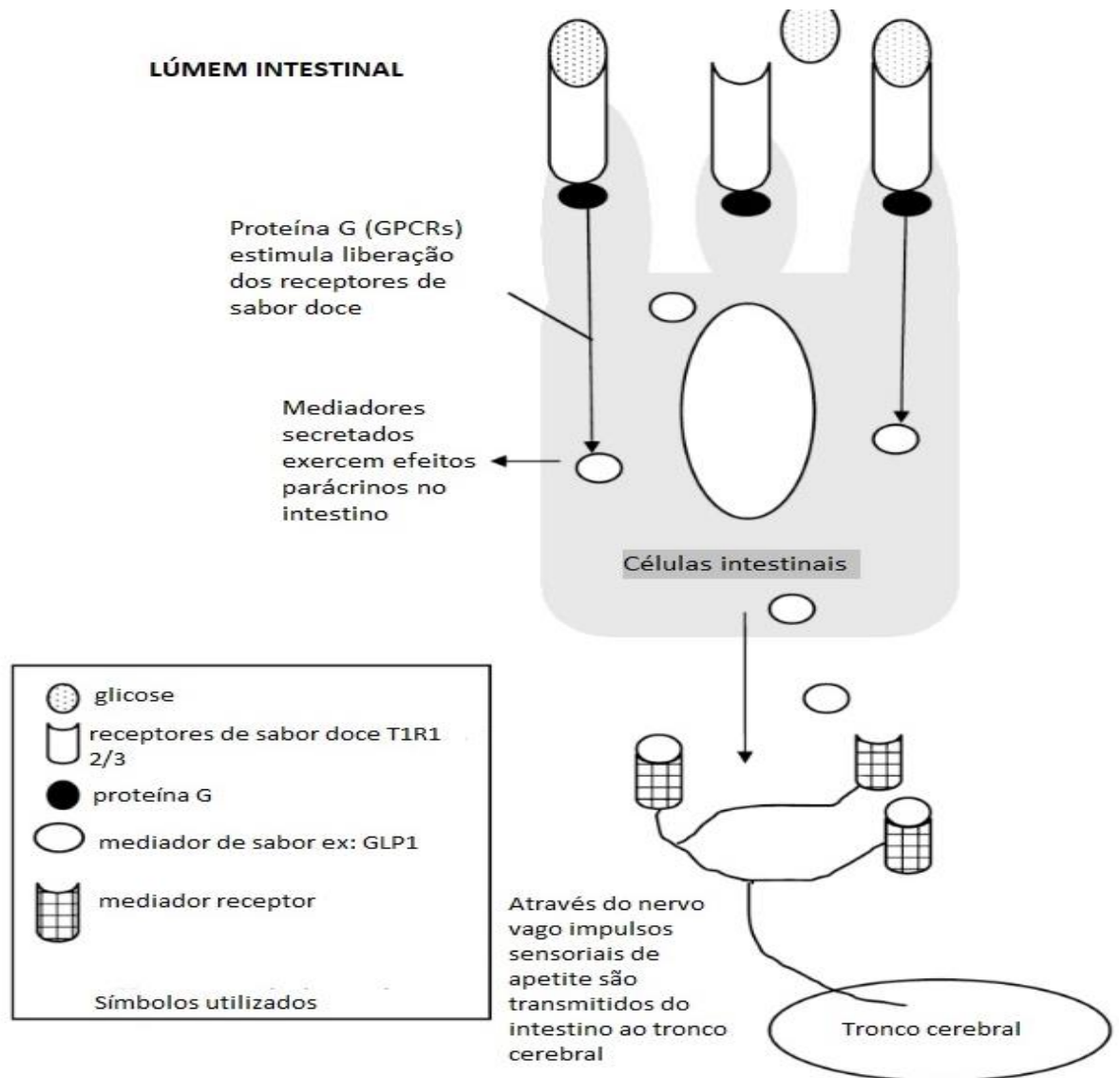
Apesar da variedade de edulcorantes ser composta por estruturas químicas distintas, todos eles possuem em comum uma característica: os edulcorantes se ligam aos receptores de sabor doce T1R1 e T1R3, acoplados à proteína G (GPCRs) <sup>(50)</sup>. A ativação dos receptores de paladar doce nas papilas gustativas da língua, liberam neurotransmissores para comunicar a doçura ao cérebro. Este efeito é iniciado a partir da ingestão de compostos adocicados como por exemplo açúcares calóricos (sacarose e frutose) e edulcorantes intensos (sucralose e aspartame) <sup>(8)</sup>.

A evidência dos efeitos adversos da adição de açúcar no ganho de peso e obesidade alimentou um debate sobre se devem ser ou não substituídos por adoçantes artificiais. A substituição de açúcares adicionados por adoçantes para prevenir e controlar a obesidade é controversa. Há evidências conflitantes sobre seu efeito no peso corporal, e inclusive pode afetar negativamente a microbiota intestinal <sup>(13)</sup>.

Pelo menos duas hipóteses podem explicar a associação paradoxal entre o consumo de edulcorantes e os desfechos metabólicos adversos: 1) causalidade reversa, ou seja, indivíduos com probabilidade de desenvolver alterações metabólicas ou ganhar peso, optam por consumir adoçantes como estratégia para reduzir açúcar e ingestão calórica; e 2) os edulcorantes artificiais não são fisiologicamente inertes, afetam os processos biológicos envolvidos na regulação da energia e da homeostase da glicose <sup>(12)</sup>.

Dados de quatro estudos conduzidos em humanos investigaram a exposição dos edulcorantes e a regulação da homeostase da glicose <sup>(51-53)</sup>. O consumo agudo de refrigerante dietético ou uma pequena quantidade de sucralose (24mg de sucralose em 200ml) antes de uma carga oral de glicose, aumentou significativamente e alterou a secreção de GLP-1 em crianças saudáveis e jovens com sobrepeso/obesidade, mas não em portadores de diabetes tipo 2 <sup>(51-53)</sup>. Além disso, recentemente foi descoberto que a ingestão de sucralose, comumente utilizada pela população, afeta a resposta glicêmica. A sucralose aumentou o pico de concentração de glicose no plasma e secreção de insulina, após estímulo por glicose, em sujeitos com obesidade <sup>(54)</sup>.

A figura 3 ilustra o mecanismo pelo qual os receptores de sabor doce no intestino, detectam a ingestão de glicose e transmitem os impulsos sensoriais via nervo vago nos centros de apetite no tronco cerebral.



**Figura 3.** Mecanismos dos receptores de sabor doce no intestino.

Fonte: traduzido de Preedy et al.<sup>(55)</sup>

### 2.3.2 Alterações no apetite

Já se sabe que a ingestão de carboidratos na dieta influencia em diferentes níveis a liberação de peptídeo intestinal. A presença de carboidrato pode garantir um estímulo adequado para secreção do o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). Uma falha devido a ingestão de edulcorantes artificiais, pode estimular a liberação deste peptídeo de forma inadequada. Então, a ausência de energia proveniente do carboidrato pode explicar a falta de saciedade e o aumento da ingestão de energia <sup>(56, 57)</sup>.

Uma das maiores razões para adicionar edulcorantes em alimentos é garantir um sabor favorável. Além disso, são adicionados para estimular a ingestão de alimentos de baixa energia, como por exemplo, os alimentos ricos em fibras ou nutritivos. Em qualquer caso, a possibilidade de melhorar a palatabilidade pode estimular a fome e/ou reduzir a saciedade, facilitando assim a ingestão dos alimentos. Isto pode estar relacionado à associação entre edulcorantes artificiais e o ganho de peso<sup>(10)</sup>.

A ideia de que a ingestão de edulcorantes artificiais estimula o consumo de alimentos e promove a obesidade foi inicialmente popularizada por um pequeno estudo em que indivíduos, que ingeriram água pura, ou água contendo sacarose, ou um edulcorante (aspartame), e em seguida classificaram sua fome. Após foi reportado que o consumo de edulcorante estimula a fome em comparação a água, levando a especulação de que contribuem para o excesso e ganho de peso. Já na ingestão de água com sacarose foi observado declínio na ingestão dietética, e aumento da plenitude. Um estudo subsequente de projeto similar, com refeição *ad libitum* 1h após a ingestão da solução, confirmou que a ingestão prévia de edulcorantes (aspartame, acesulfame-K, e sacarina) aumentou a fome auto relatada pelos indivíduos. No entanto, este estudo não conseguiu encontrar aumento da ingestão de alimentos. Uma revisão sistemática realizada posteriormente, avaliou os estudos adicionais em humanos, e observaram que a ingestão de edulcorantes não aumentou a ingestão de alimentos<sup>(28)</sup>.

### 2.3.3 *Controvérsias na utilização de edulcorantes artificiais*

A utilização de edulcorantes artificiais limita o uso do açúcar, pois conferem maior sabor doce. Os edulcorantes não liberam energia, são metabolizados mais lentamente e permite que os valores plasmáticos de glicose permaneçam estáveis por mais tempo. É também uma alternativa atraente comparada ao açúcar, devido ausência ou baixa caloria a dieta. Sua utilização é considerada segura desde que, utilizada de acordo com as doses recomendadas pelas agências de saúde<sup>(2)</sup>.

Apesar dos edulcorantes artificiais serem aditivos alimentares considerados seguros para uso, alguns efeitos tóxicos dos edulcorantes foram relatados<sup>(58)</sup>. Além disso, existe uma controvérsia sobre o uso dos adoçantes artificiais, em que eles parecem não ser inertes. Podem causar riscos para saúde devido às alterações metabólicas, alterações no apetite e na microbiota intestinal<sup>(25)</sup>.

Um estudo realizado em 2005 pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Texas mostrou que, ao invés de promover a perda de peso, o uso de bebidas dietéticas era um marcador para aumentar o ganho de peso e a obesidade. Após analisar oito anos de dados de indivíduos entre 25 a 64 anos, observou-se que dos 622 participantes do estudo que estavam com peso normal no início, aproximadamente um terço desenvolveu sobrepeso ou obesidade. Aqueles que consumiam refrigerantes diet eram mais propensos a ganhar peso que aqueles que consumiram refrigerante adoçado com sacarose <sup>(59)</sup>.

Estudos em animais mostraram que os adoçantes artificiais causaram ganho de peso corporal. O sabor doce induziu a resposta a insulina, que faz com que a glicose plasmática seja armazenada nos tecidos. Contudo, em razão dos valores sanguíneos de glicose não aumentarem com o uso dos adoçantes artificiais (devido à baixa caloria/ energia dos edulcorantes), ocorre por sua vez hipoglicemia, e conseqüentemente o aumento da ingestão de alimentos para compensação calórica. Portanto, os ratos que receberam adoçantes artificiais aumentaram a ingestão calórica, o peso corporal e a adiposidade <sup>(60, 61)</sup>.

Uma revisão sistemática apresentou uma série de estudos que foram realizados para confirmar a segurança dos edulcorantes, mas estes também mostraram efeitos adversos dos mesmos. Contudo, a maioria dos estudos possuem limitações, como efeitos demonstrados apenas em animais, tamanho da amostra, altas doses, entre outros <sup>(25)</sup>.

#### 2.3.4 *Papel dos edulcorantes na microbiota intestinal*

Dados de estudos *in vitro* <sup>(62)</sup>, em modelos animais<sup>(63-65)</sup>, e de um estudo em seres humanos, sugerem que o efeito dos edulcorantes não está limitado aos microrganismos da boca, mas se estendem ao intestino afetando assim o metabolismo do hospedeiro. Um trabalho pioneiro do grupo de Schiffman mostrou que após 12 semanas de exposição ao *Splenda*® (adoçante a base de sucralose) houve alteração significativa da composição da microbiota intestinal em ratos diminuindo as bactérias benéficas, e levando ao ganho de peso. Uma razão para esse potencial ganho de peso propõe que a sucralose modula o Na<sup>+</sup> transportador de glicose e o peptídeo GLP-1 no lúmen intestinal. O *Splenda*® reduziu o número de bactérias intestinais, pois a cultura não utilizou a sucralose como fonte de energia <sup>(63)</sup>.

Em um estudo para verificar se a sacarina afeta diretamente a microbiota intestinal, foram analisadas fezes de cultura de ratos sob condições anaeróbicas estritas na presença de

sacarina ou controle. In vitro, a cultura de fezes com sacarina induziu um aumento de bacteroidetes filo e a uma redução em Firmicutes. A microbiota tratada com sacarina em camundongos *germ-free*, resultou em intolerância à glicose significativamente maior<sup>(65)</sup>.

Palmmas et al (2014), mostraram que após 8 semanas de exposição ao aspartame (dose equivalente ao consumo humano: 2 a 3 refrigerantes dietéticos por dia) houve alteração da microbiota intestinal de ratos, e resultou na elevação dos valores de glicemia de jejum e intolerância à insulina. No entanto, o mecanismo pelo qual o aspartame alterou a microbiota intestinal não está claro, pois o aspartame é metabolizado antes de atingir o cólon pelas esterases e peptidases intestinais<sup>(12, 64, 65)</sup>.

Evidências de alterações na microbiota intestinal em humanos ainda é limitada. A exposição aos edulcorantes artificiais foi associada a mudanças no microbioma e metabolismo da glicose. Porém, mais estudos nesta área são necessários, uma vez que, tais achados podem ter implicações importantes no papel da microbiota intestinal<sup>(8)</sup>.

## 2.4 Conflitos de interesses

### 2.4.1 Definição

O conflito de interesse é definido como um conjunto de condições no qual o julgamento profissional, relativo a um interesse primário, tais como: o bem-estar do paciente ou a validade da pesquisa, tende a ser indevidamente influenciado por um interesse secundário: como relações pessoais, comerciais, financeiras, acadêmicas ou políticas<sup>(66, 67)</sup>.

O interesse primário é determinado pelos deveres profissionais de um médico, acadêmico ou professor, por exemplo. Os deveres profissionais podem sofrer algum tipo de conflito, há normalmente que, sejam quais forem, os interesses primários devem ser a principal consideração em qualquer decisão profissional que um médico, acadêmico, ou professor faça. De forma geral, os interesses primários são a saúde do paciente, a integridade da pesquisa e a educação dos estudantes<sup>(67)</sup>.

O interesse secundário geralmente não é ilegítimo em si, e pode ser até necessário e parte desejável da prática profissional. Apenas seu peso nas decisões profissionais pode ser um problema. É necessário prevenir os fatores secundários de dominar interesse primário na tomada de decisões profissionais. Os interesses secundários podem ser prejudiciais quando

influenciam, distorcem, corrompem a integridade e afetam o julgamento profissional em relação à saúde do paciente, à investigação científica, ou à educação <sup>(67)</sup>.

No entanto, dentre as razões para ocorrência dos conflitos de interesses, as relações financeiras, tais como emprego, consultoria, testemunho de especialistas pagos, patentes, honorárias, e financiamento de pesquisas, são as mais facilmente identificáveis e as mais susceptíveis de prejudicar a credibilidade da revista, dos autores e da própria ciência <sup>(66)</sup>.

A definição de Thompson (1993) se aplica igualmente às pessoas e às instituições. É importante observar que, segundo esta definição, o julgamento de um funcionário público ou instituição, não precisa ser influenciado por um interesse secundário indevido para que haja um conflito; basta que exista o potencial de uma influência indevida. A definição abrange tanto os conflitos de interesses reais como os aparentes. Também especifica que um conflito surge quando um interesse privado tem o potencial de influenciar indevidamente o julgamento – em outras palavras, pela introdução de fatores diferentes daqueles ligados ao interesse público<sup>(68)</sup>.

Os conflitos de interesses podem ser reais ou aparentes. Um conflito de interesses real surge quando um interesse velado tem o potencial de influenciar indevidamente o julgamento/ação de funcionários ou instituições públicas através dos benefícios monetários ou materiais que confere ao funcionário ou instituição. O conflito de interesses aparente surge tal interesse tem o potencial de influenciar indevidamente o julgamento/ação de funcionários ou instituições públicas através de influências não monetárias ou não materiais que exerce sobre o funcionário ou instituição<sup>(68)</sup>.

Um conflito de interesses baseado em resultados surge quando um interesse velado, envolvido no processo de elaboração ou implementação de políticas, procura alcançar resultados que são incompatíveis com o interesse público demonstrável. Isso se aplica a questões nas quais existe um consenso sobre o interesse público e em que um interesse particular, pela natureza de sua missão, procura alcançar objetivos que estão em contradição com esse interesse <sup>(68)</sup>.

#### 2.4.2 *Regras dos conflitos de interesses*

As regras de conflitos de interesses geralmente se concentram no ganho financeiro não porque é mais pernicioso do que outros interesses secundários, mas porque é mais objetivo. O

dinheiro é mais fácil de regular por regras imparciais, e também é geralmente útil para mais propósitos. Portanto, é um erro objetivar as restrições sobre o ganho financeiro por existirem outros tipos de influência (por exemplo, interesse em obter resultados provocativos, ou “pressão” para favorecer descobertas de colegas, amigos ou pesquisadores em grupos de colaboração)<sup>(69)</sup>.

Também é um erro tratar os conflitos de interesses como apenas outro tipo de escolha entre valores, como ocorre com dilemas éticos envolvendo cuidados, confidencialidade, ou uso de sujeitos humanos em pesquisa. Para isso é preciso incentivar a atitude que os conflitos de interesses são tão difusos, persuasivos, que não podem ser evitados. Em dilemas éticos, ambos os interesses têm uma pretensa reivindicação de prioridade, e o problema está em decidir qual escolher. No caso dos conflitos de interesses financeiros, apenas um dos interesses tem o direito a prioridade. E o problema é garantir que o outro interesse não domine. Essa assimetria entre interesses é uma característica distintiva dos conflitos de interesses<sup>(67)</sup>.

No caso da alimentação e nutrição, para materializar ou caracterizar interesses de modo a identificar os que se opõem à alimentação adequada e saudável, torna-se necessário ir além da análise dos produtos fabricados pelas empresas e considerar também suas práticas e políticas (incluindo missão, metas, objetivos, princípios e visão). Além das empresas, devem ser consideradas também as organizações e iniciativas nas quais elas se inserem<sup>(70)</sup>.

A exigência de políticas de divulgação e conflitos de interesses ganhou destaque recentemente. A maioria dos periódicos científicos hoje determinam que os autores relatem quem pagou pela pesquisa e declarem quaisquer relações com financiadores relevantes. A Quadro 2 resume as maneiras pelas quais as empresas alimentícias contribuem como financiadores<sup>(71)</sup>.

Quadro 2. Financiamento por empresas de alimentos, bebidas e suplementos (taxonomia)

<b>Apoio para pesquisa</b>
Apoio completo
Apoio parcial
Doação de produtos ou materiais
Participação em alguns ou em todos os processos da pesquisa
<b>Laços financeiros dos pesquisadores</b>
Salário
Posse de ações
Posse de patente
Consultoria
Serviços em comitê consultivo ou diretoria
Atendimento como perito ou advogado
Honorários para palestrar, escrever ou participar em reuniões/ eventos
Fundos para viagem, hospedagem ou refeições

Fonte: Marion Nestle<sup>(71)</sup>

A fim de proteger a integridade científica, as instituições também devem ensinar princípios de ética a pesquisadores, estudantes bolsistas de pós-doutorado. Devem garantir que os investigadores sejam totalmente responsáveis pelo que fazem, escrevem e publicam, e devem tomar todas as medidas necessárias para revisar, investigar e gerenciar conflitos de interesses. É também importante estimular um ambiente de pesquisa no qual a independência, integridade, e vedação à interferência da indústria, para que sejam normas culturais esperadas<sup>(71)</sup>.

#### 2.4.3 *Motivações para regulação dos conflitos de interesses*

Manter a integridade do julgamento profissional é o primeiro propósito para motivação para regulação dos conflitos de interesses. As regras procuram minimizar a

influência de interesses secundários, como ganhos financeiros pessoais, que devem ser irrelevantes para decisões sobre os interesses primários (como cuidado de um paciente ou a realização de pesquisas). É frequentemente difícil, distinguir os casos em que o ganho financeiro tem influência indevida daqueles em que isto não acontece <sup>(67)</sup>.

O segundo objetivo das regras de conflitos de interesses é minimizar as condições que fariam com que a população (pacientes, colegas, cidadãos) acreditasse que o profissional julgado foi indevidamente influenciado. Manter a confiança no julgamento profissional é em parte, uma questão de prudência. Na medida em que o público e seus representantes desconfiam da sua conduta profissional, é provável que exijam maior regulamentação da prática e pesquisa <sup>(67)</sup>.

Reconhecer a influência é o primeiro passo para evitar conflitos de interesses. O financiamento coloca os beneficiários em risco de produzir pesquisas ou opiniões tendenciosas, fornece impressão de terem “se vendido”, sofrerem críticas públicas, e perder oportunidade de atuar em comitês de prestígio. O reconhecimento não resolve os problemas que os conflitos de interesses provocam, mas estabelece um ponto de partida para o esforço de evitá-los ou gerenciá-los <sup>(71)</sup>.

#### *2.4.4 Parâmetros para avaliação dos conflitos de interesses*

A responsabilidade de lidar com conflitos de interesses na publicação científica é compartilhada por autores, editores, conselho científico e patrocinadores de periódicos. Todos os autores envolvidos no processo de produção de um periódico científico podem se encontrar em situações de conflitos de interesses e devem procurar identificá-las <sup>(16)</sup>.

O viés relacionado ao financiamento não é explicado por outros riscos de viés (por exemplo, geração da sequência, ocultação da alocação, perda do seguimento). Além disso, o viés pode estar relacionado com a fonte de financiamento. Desenvolvedores de diretrizes de saúde pública têm adotado métodos sistemáticos e estruturados para avaliar conflitos de interesses. Uma forma de avaliar é através da análise dos resultados das publicações, dependendo das fontes de patrocínio e a declaração dos conflitos de interesses <sup>(13)</sup>.

O financiamento de pesquisa através das empresas alimentícias pode fazer com que o trabalho dos pesquisadores em nutrição pareça ser menos confiável e, às vezes, de fato, seja menos confiável. A questão não é se profissionais de nutrição devem se envolver com

empresas. A questão diz respeito ao pagamento pelo compromisso. Os pagamentos criam obrigações – algumas reconhecidas, outras não. Logo, o primeiro passo essencial é reconhecer a influência<sup>(71)</sup>.

### 3. JUSTIFICATIVA

O consumo de adoçantes e alimentos dietéticos com edulcorantes artificiais tem aumentado no mundo e também no Brasil. Desde sua descoberta, muito se tem discutido a respeito das vantagens e desvantagens do uso dessas substâncias para saúde. Alguns estudos têm demonstrado existir relação entre a ingestão desses produtos com o excesso de peso corporal.

Em razão do aumento da incidência e prevalência da obesidade em todo mundo, é fundamental esclarecer se a substituição dos açúcares por substâncias semelhantes ao seu sabor, porém, isentas de calorias, podem auxiliar na redução e/ou manutenção do peso corporal.

Conhecer a presença de conflitos de interesses financeiros da indústria em publicações sobre o consumo destes produtos é importante, para adequada orientação e conduta, pelos profissionais de saúde. Uma vez que, os resultados das publicações podem ser influenciados pelos interesses da indústria.

Considerando que o viés de publicação pode ser um problema que compromete a confiabilidade de suas conclusões, torna-se necessário investigar de forma mais criteriosa a literatura científica sobre esta temática.

A pergunta deste estudo é: “Existe associação entre a presença de conflitos de interesses financeiros das indústrias e os achados sobre a relação entre o consumo de edulcorantes de alta intensidade e alterações do peso corporal em adultos e idosos?”

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

O objetivo do presente estudo é avaliar os conflitos de interesse financeiros da indústria em publicações sobre a relação do consumo de edulcorantes de alta intensidade e alterações do peso corporal em estudos observacionais e de intervenção em adultos e idosos.

### **4.2 Objetivos Específicos**

Investigar o impacto do consumo de edulcorante de alta intensidade nas alterações do peso corporal e adiposidade total.

Identificar potenciais conflitos de interesses financeiros da indústria nas publicações sobre o consumo de edulcorantes de alta intensidade e alterações do peso corporal.

Relacionar os potenciais conflitos de interesse com os resultados positivos ou negativos das publicações sobre o consumo de edulcorantes de alta intensidade e alterações do peso corporal.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 Protocolo e registro

O protocolo deste estudo foi registrado no PROSPERO International prospective register of systematic reviews (CRD 42016036204) e está disponível em [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42016036204](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42016036204).

### 5.2 Definição do objeto de estudo

Para o presente estudo, edulcorantes de alta intensidade foram definidos como ingredientes ou aditivos contidos dentro de alimentos, bebidas ou gomas de mascar, que contribuem com energia insignificante aos produtos comestíveis para alcançar doçura semelhante em comparação a sacarose<sup>(29)</sup>. Assim, edulcorantes de alta intensidade incluem edulcorantes intensos e não metabolizados, são eles: Acessulfame-k, Advantame, Alitame, Aspartame, Ciclamato, Dulcina, Esteviosídeo, *Luo Han Guo*, *Monk fruit*, Neohesperidina, Neotame, Rebaudiosídeo, Sacarina, Sucralose, Taumatina (2).

### 5.3 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão considerados para seleção de estudos foram: 1. Estudos de intervenção de edulcorantes de alta intensidade; 2. Estudo de coorte observacional prospectivo, retrospectivo ou de desenho misto (prospectivo e retrospectivo) relatando a exposição aos a edulcorantes de alta intensidade; 3. Estudos de caso-controle relatando a exposição a edulcorantes de alta intensidade [caso-controle baseado em casos, estudos de caso-controle dentro de uma coorte definida (é possível a realização de caso-controle aninhado ou estudos de caso-coorte)]; 4. Estudos publicados na íntegra; 5. Estudos publicados na íntegra.

Os critérios de exclusão considerados foram: 1. Estudos em não humanos; 2. Críticas/comentários/ opiniões; 3. Ensaios: a. Quasi-randomizado, cross-over ou cluster randomizado. estudos em que os efeitos dos edulcorantes de alta intensidade não podem ser examinados

independentemente de outros componentes de intervenção; 4. Estudos observacionais: a. estudos ecológicos, estudos transversais; 5. Publicações em duplicata; 6. Publicações que não estão diretamente relacionados com os temas de investigação; 7. Publicações que não quantificam o grau de associação entre a exposição e o desfecho; 8. Foram excluídas publicações com gestantes/ puérperas.

#### 5.4 Fontes de informação

A busca de estudos foi realizada entre agosto e setembro de 2018, nas bases de dados Medline, Embase, Cochrane, Scopus, BVS e LILACS. A busca foi limitada aos seres humanos, adultos maiores de 18 anos, sem restrição de período de publicação, aos idiomas inglês, espanhol e português. Não houve restrição para participantes, populações ou estado de saúde.

#### 5.5 Estratégia de busca

As estratégias de busca foram definidas a partir de uma pergunta contendo as seguintes informações: **população**, **intervenção** ou **exposição** (conforme desenho do estudo), **comparação**, **outcome** (desfechos/ resultados), e **study design** (desenho de estudo) a ser avaliado. A estrutura da pergunta de pesquisa nesse formato é conhecida como pergunta **PICO** para estudos de intervenção, enquanto nos estudos observacionais utiliza-se o fator de exposição como critério. Os conceitos centrais relacionados ao problema foram representados por meio de palavras-chave delimitadas em discussões entre a equipe de bibliotecários e especialistas da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, sendo incluídos vocabulário controlado – termos MeSH e DeCs – e termos livres.

As palavras utilizadas na busca foram relacionadas aos descritores de referência conforme os domínios da estratégia PICO: não foram relacionados descritores (população); *high intensity sweeteners consumption* ou consumo de edulcorantes de alta intensidade (exposição/intervenção); *sugar* (comparação); *body weight* ou peso corporal (desfecho); *longitudinal ou randomized, ou coorte* (desenho de estudo). As estratégias completas para

cada base de dados, assim como data da busca e número de publicações encontradas, podem ser consultadas no APÊNDICE A.

## **5.6 Registro dos estudos e seleção**

Os registros encontrados foram exportados para um gerenciador de referências e as duplicatas foram eliminadas. O software EndNote Web foi utilizado na gestão e análise dos dados bibliográficos.

Os títulos e resumos de publicações recuperados por meio de estratégias de pesquisa e fontes adicionais, foram examinados para identificar estudos que potencialmente satisfaçam os critérios de elegibilidade.

Os artigos completos dos estudos selecionados foram recuperados para completar a análise. As listas de referência dos estudos incluídos foram verificadas para garantir a integridade do processo de pesquisa / seleção. Qualquer divergência sobre a inclusão de um estudo na revisão foi resolvida por consenso ou discussão entre os revisores e a confiabilidade inter-observador sobre a aplicação dos critérios de elegibilidade.

Uma planilha padronizada foi elaborada e usada para extrair dos dados a partir das publicações incluídas.

## **5.7 Extração de dados**

Os dados extraídos foram: autor e ano, local, número amostral, perfil da população, idade, sexo (masculino/feminino), IMC (média kg/m<sup>2</sup>), tempo de seguimento (anos), período da avaliação alimentar, método da avaliação dietética, fonte ou tipo de edulcorante, quantidade da ingestão, comparação, variável desfecho, medida do desfecho, se houve ajuste por IMC, observações, e se houve randomização do estudo.

Para estudos não randomizados, foram extraídas suas estimativas de efeito em dois formatos: (1) razão de chances, razões de prevalência ou risco relativo, com intervalos de confiança de 95%, comparando a maior vs. menor categoria de ingestão de edulcorantes de alta intensidade (quartis extremos ou conforme definido pelos autores do estudo); (2) associações lineares (estimativas beta com erros padrão) quantificando os efeitos por unidade de ingestão de edulcorantes de alta intensidade (unidade de consumo, tal como definido pelos autores do estudo).

## 5.8 Desfechos e priorização

O desfecho primário considerado foram as alterações do peso corporal, simplesmente pelo peso corporal ou IMC. Os desfechos secundários consideram a adiposidade total (% de gordura corporal por DEXA ou pregas cutâneas) e a adiposidade central (circunferência da cintura, razão cintura/quadril ou razão cintura/estatura)

## 5.9 Avaliação de risco de vieses

O risco de Viés dos estudos de intervenção foi avaliado pela ferramenta Risco de Viés da *Cochrane Collaboration* (RoB – *Risk of Bias*). Esta ferramenta é constituída por seis domínios: 1) Geração da sequência aleatória; 2) Ocultação de alocação; 3) Cegamento de participantes e profissionais; 4) Cegamento de avaliadores de desfecho; 5) Desfechos incompletos; 6) Relato de desfecho seletivo; 7) Outras fontes de viés ou outras potenciais ameaças à validade. Cada domínio separado é classificado como "sim = Baixo RoB", "não está claro", ou "não = Alto RoB." A avaliação global baseia-se nas respostas aos domínios individuais. Se um ou mais domínios individuais são avaliados como tendo um elevado Rob, a pontuação geral será classificada como tendo um "Alto RoB". O RoB global será considerado baixo somente se todos os componentes forem classificados como tendo um "Baixo RoB".

Para os estudos observacionais (caso-controle e coorte), foi utilizada a Escala de Newcastle Ottawa. Esta ferramenta avalia estudos não randomizados, usando um sistema de pontos para avaliar a qualidade do estudo em três domínios: seleção de grupos de estudo, incluindo a avaliação da exposição (máximo de 4 pontos); comparabilidade dos grupos, incluindo o ajuste para os principais fatores de confusão (2 pontos); e apuração de resultados, incluindo duração e exatidão do acompanhamento (3 pontos). Os pontos de qualidade através de cada domínio são totalizados para produzir um nível de qualidade global para o estudo (máximo de 9 pontos). Com isso, os estudos foram classificados como alta (9 pontos), média (7-8 pontos) ou baixa (6 pontos ou menos) qualidade.

### **5.10 Avaliação dos conflitos de interesses**

As informações sobre a declaração de conflitos de interesses e agradecimentos foram recolhidas para cada estudo. Para identificar os conflitos de interesses, avaliamos: declaração de conflitos de interesses versus agradecimentos para instituições públicas ou privadas, versus estudo favorável ou não a utilização dos edulcorantes de alta intensidade.

Além disso, foi considerado o "viés de financiamento", financiamento dos periódicos, incluindo aos agradecimentos e declaração de conflito de interesses na publicação baseado em Mandrioli (2016), a fonte do financiamento e os conflitos de interesses dos autores do estudo podem impactar no desenho, conduta e relatório do estudo<sup>(13)</sup>.

## **6 RESULTADOS**

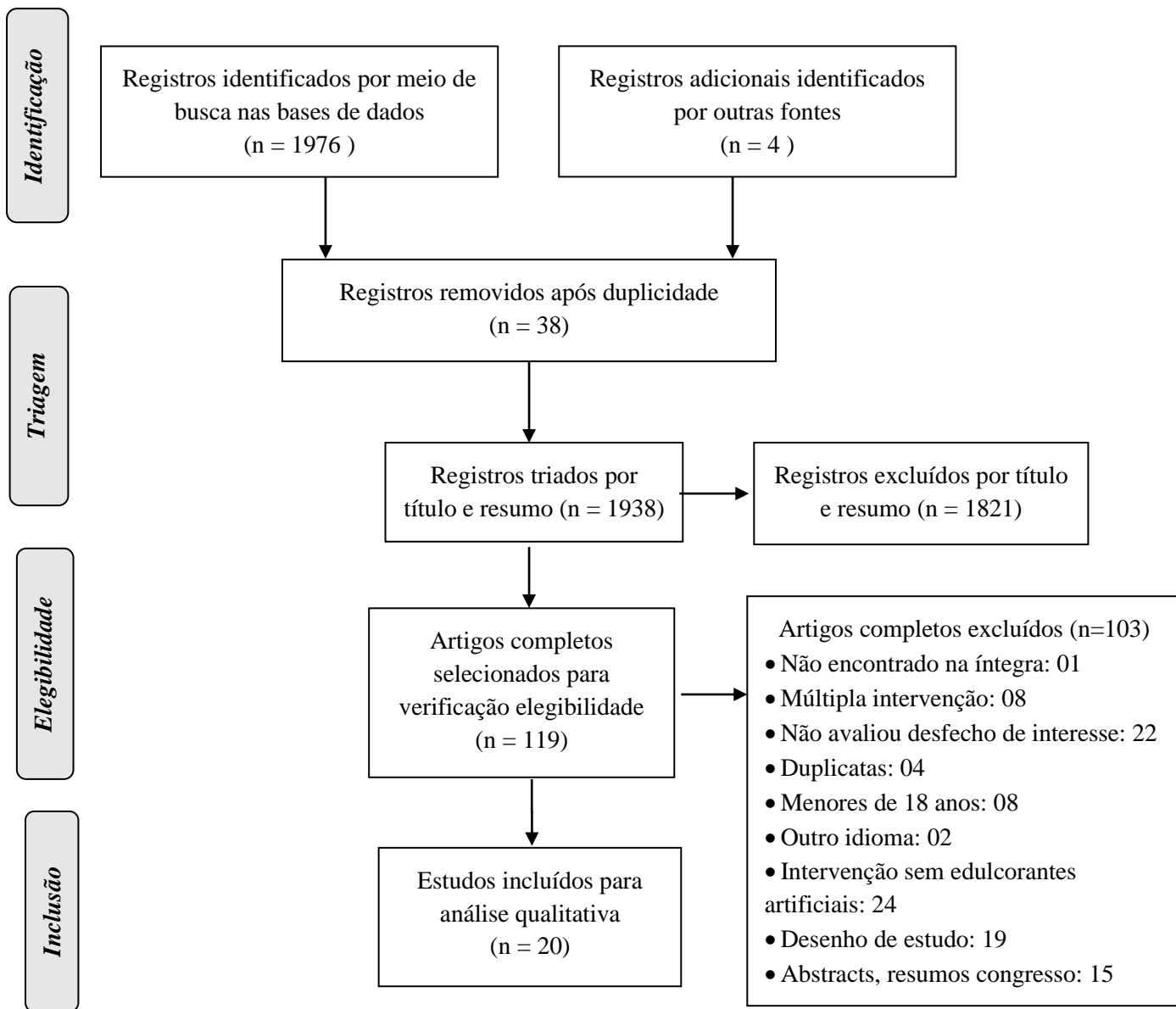
### **6.1 Seleção dos estudos e coleta de dados**

Neste estudo foram encontrados 1976 artigos por meio das estratégias de busca bibliográfica. O Conflito de interesse não foi utilizado na estratégia de busca, e sim os estudos que trataram de investigar a associação dos edulcorantes de alta intensidade e alterações no peso corporal. Foi realizada a exclusão por duplicidade e aplicação dos critérios de elegibilidade, na leitura de títulos e resumos. Na leitura na íntegra, foram selecionados e incluídos na revisão sistemática 16 artigos. Em seguida outros 4 artigos foram identificados e adicionados por meio de outras fontes, leitura de outras revisões sistemáticas. No total, 20 artigos foram incluídos nesta revisão conforme fluxograma (Figura 4).

### **6.2 Características dos estudos**

Os estudos incluídos na revisão sistemática foram artigos na íntegra publicados entre o ano de 1988 a 2018, incluindo indivíduos eutróficos, com sobrepeso e obesos. As formas de apresentação dos edulcorantes artificiais nos alimentos em grande parte foram através de bebidas, como por exemplo: café, refrigerante, suco natural e chá. Seguidos da sua utilização através do edulcorante de adição ou parte dos ingredientes de produtos industrializados.

As Tabela 1 e Tabela 3 descrevem as características dos 20 artigos incluídos neste estudo. O estado nutricional dos indivíduos dos estudos observacionais correspondeu entre eutróficos e sobrepeso, enquanto no grupo de ensaio clínico, correspondeu entre sobrepeso e obesidade. O local em que estes estudos foram realizados, correspondia predominantemente os EUA. As Tabela 2 e Tabela 4 descrevem os seus respectivos desfechos, a quantidade ou frequência da ingestão de edulcorantes artificiais. Podemos observar que os desfechos dentre os estudos observacionais, maioria não demonstrou resultados favoráveis ao uso dos edulcorantes, enquanto, entre estudos clínicos a maioria foi favorável (Figura 5).



**Figura 4.** Fluxograma de triagem e seleção dos artigos

Tabela 1. Características gerais dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática.

<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Coorte</i>	<i>Característica da coorte</i>	<i>Local</i>	<i>IMC</i>	<i>Média de idade</i>	<i>Proporção de cada sexo</i>
Fowler, S. P. et al, 2008 <sup>(72)</sup>	3.682	Coorte	<i>The San Antonio Heart Study</i>	Indivíduos escolhidos aleatoriamente no bairro	San Antonio	Não usuários: 26,9 ± 5.3 kg/m <sup>2</sup> Edulcorantes: 27,9 ± 5.6 kg/m <sup>2</sup>	25-64	NI (Não usuários 53.0% M. / Edulcorantes 63.2% M.
Nettleton, J.A et al, 2009 <sup>(19)</sup>	5.012	Coorte	MESA	População de americanos, hispânicos, caucasianos, chineses iniciados para investigar prevalência e progressão de doenças cardiovasculares	Baltimore, Maryland; Chicago, Illinois; North Carolina; New York; Los Angeles, California; and St. Paul, Minnesota	NI	45-86	NI
Chen, L. et al 2009 <sup>(73)</sup>	810	Coorte	<i>Premier</i>	Adultos com pré hipertensão ou estágio I (pressão arterial sistólica de 120–159 mm Hg e pressão arterial diastólica de 80–95 mm Hg)	Baltimore, Maryland, Baton Rouge, Los Angeles, Durham, Carolina do Norte e Portland.	33.1 ± 5.8 kg/m <sup>2</sup>	25-79 (50.0 ± 8.9)	61.7% M
Pan, A, et al 2013 A <sup>(74)</sup>	50.013	Coorte	NHS	Mulheres e homens dos USA livres de doenças crônicas e não obesos no início do estudo	USA	25.1 kg/m <sup>2</sup>	51.8	M: 50013
Pan, A, et al 2013 B <sup>(74)</sup>	52.987	Coorte	NHS II	Mulheres e homens dos USA livres de doenças crônicas e não obesos no início do estudo	USA	24.9 kg/m <sup>2</sup>	37.7	M: 52987

NI= Não informado; M= Mulher; H= Homen; BLSA= *Baltimore Longitudinal Study of Aging*; ELSA= *Brazilian Longitudinal Study of Adult Health*; HPFS= *Health Professionals Follow-up Study*; MESA= *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*; NHS= *Nurses' Health Study*; SALSA= *San Antonio Longitudinal Study of Aging*.

Tabela 1. Continuação.

Pan,A, et al 2013 C <sup>(74)</sup>	21.988	Coorte	HPFS	Mulheres e homens dos USA livres de doenças crônicas e não obesos no início do estudo	USA	25.3 kg/m <sup>2</sup>	50.6	H:21988
Fowler, S. P. et al, 2015 <sup>(75)</sup>	375	Coorte	SALSA	Estudo com base na comunidade de San Antonio com mexicanos e americanos, para investigar os fatores de risco cardiovascular	San Antonio	NI	65	H:229/M:146
James Yarmolinsky et al,2015 <sup>(76)</sup>	12.884	Coorte	ELSA	Voluntários e funcionários de instituições públicas de universidades ou centro de pesquisa, com o intuito de identificar fatores de risco cardiovascular e diabetes	Brasil	26.8 kg/m <sup>2</sup>	35-74	H:7057/M:5827
Chia, C. W. et al, 2016 <sup>(77)</sup>	1.454	Coorte	BLSA	Coorte em curso de observação contínua de envelhecimento de voluntários adultos com 20 anos ou mais	Baltimore	Não usuários: 25.3 ± 4.0; Bebidas com edulcorantes de baixa caloria: 26.4 ± 4.5 kg/m <sup>2</sup>	Não usuários: 61.8 ± 15.8 / Bebidas c/edulcorantes de baixa caloria: 59.5 ± 15.8	H:741/M:713
Barrett P. et al, 2017 <sup>(78)</sup>	9.991	Coorte	FENLAND	Residentes listados como participantes de cirurgias, sem história prévia de diabetes mellitus.	USA	NI	47.8	M: 54%
Jin et al, 2018 <sup>(79)</sup>	882	Coorte	MASALA	Participantes recrutados em duas clínicas locais	Chicago	NI	55.3	M: 47%

NI= Não informado; M= Mulher; H= Homens; BLSA= *Baltimore Longitudinal Study of Aging*; ELSA= *Brazilian Longitudinal Study of Adult Health*; HPFS= *Health Professionals Follow-up Study*; SALSA= *San Antonio Longitudinal Study of Aging*; NHANES= *National Health and Nutrition Examination Survey*; MASALA= *Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America*.

Tabela 2. Características dos desfechos dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática.

<i>Autor</i>	<i>Método da avaliação dietética</i>	<i>Tempo de seguimento</i>	<i>Exposição</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Desfecho</i>
Fowler, S. P. et al, 2008 <sup>(72)</sup>	Recordatório 24h	8 Anos	Bebidas adoçadas com edulcorantes artificiais	NI	Mudanças IMC Não usuários: $1.01 \pm 0.07$ kg/m <sup>2</sup> ; Bebidas adoçadas com edulcorantes: $1.48 \pm 0.07$ / diferença (95%CI): $0.47$ (0.26, 0.66) Kg/m <sup>2</sup> ;
Nettleton, J.A et al, 2009 <sup>(19)</sup>	QFA	2 Anos	Consumo Refrigerantes diet: Raro-nunca/ Raro-nunca mas 1 porção por semana/ 1 porção semana a 1 porção dia/maior que 1 porção dia	Quantidade: pequeno, médio ou grande ponderada como frequência de ingestão 0,5, 1,0 e 1,5 para pequenas, médias e grandes, respectivamente	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Raro-nunca: $27.3 \pm 0.1$ / Raro-nunca mas 1 porção semana: $28.3 \pm 0.2$ / 1 porção semana a 1 porção dia: $28.5 \pm 0.2$ / Maior que 1 porção dia: $29.3 \pm 0.2$ / Circunferência da cintura (cm): Raro-nunca: $95.6 \pm 0.3$ / Raro-nunca mas 1 porção semana: $97.2 \pm 0.6$ / 1 porção semana a 1 porção dia: $98.3 \pm 0.5$ / Maior que 1 porção dia: $100.6 \pm 0.5$
Chen,L. et al 2009 <sup>(73)</sup>	Recordatório alimentar de 7 dias	1 Ano e 6 meses	Bebidas diet / café e chá com adoçantes artificiais: 355 ml/ dia	355 ml/ dia	Peso corporal ( 95 % CI diferença) Bebidas adoçadas: 0.22; 1.09 kg / Bebidas diet 20.22; 0.01 kg / Leite: -0.76; 1.03 kg / Suco: -0,65; 0,65 kg / Café e chá com açúcar: -0.54 ; 0.38 kg / café e chá sem açúcar com adoçante: -0.93; 0.33 kg / bebidas alcoólicas: - 1.03; 0.08 kg
Pan,A, et al 2013 A <sup>(74)</sup>	QFA	20 Anos	Bebidas diet	NI	Água : -0.15kg ( -0.17 a -0.14); Café: -0.12kg ( -0.14 a -0.10); Bebidas adoçadas: 0.36kg (0.30–0.41); Suco de fruta: 0.24kg (0.20–0.28); Chá: -0.04kg ( -0.07 para -0.01); Bebidas diet: - 0.11kg ( -0.15 para -0.08)
Pan,A, et al 2013 B <sup>(74)</sup>	QFA	16 Anos	Bebidas diet	NI	Água: -0.15kg ( -0.17 a -0.14)/ Café: -0.20kg ( -0.22 a -0.17)/ Bebidas adoçadas:- 0.47kg (0.42–0.52)/ Suco de fruta: 0.26 kg(0.22–0.30) / chá -0.01kg ( -0.04 a – 0.02)/ Bebidas diet -- 0.07Kg ( -0.10 a -0.03)

NI= Não informado; QFA= Questionário de frequência alimentar;

Tabela 2. Continuação.

Pan,A, et al 2013 C <sup>(74)</sup>	QFA	20 Anos	Bebidas diet	NI	Água: - 0.07kg ( -0.09 a -0.05)/ Café: -0.11kg ( -0.14 a -0.08)/ Bebida adoçada: 0.25kg (0.19–0.31)/ Suco da fruta: 0.15kg (0.10–0.19)/ Chá: -0.04 kg ( -0.08 a 0.00)/ Bebida Diet: - 0.14kg ( -0.18 a -0.09)
Fowler, S. P. et al, 2015 <sup>(75)</sup>	Recordatório	12 Anos	Refrigerante diet	NI	Mudanças Circunferência cintura não usuários: 0.77 (0.29– 1.23) 2,405 cm; Refrigerantes com adoçantes: 2.11 (1.45–2.76) 1,301cm / diferença (95% CI):1.34 (0.47–2.19) cm
James Yarmolinsky et al,2015 <sup>(76)</sup>	QFA	2 Anos	Bebidas com edulcorantes de baixa caloria (Café, refrigerante, suco natural)	Avalia frequência e não quantidade	IMC Não usuários (Kg/m <sup>2</sup> ): 26.1 ± 4.5 / Infrequente: 27.1 ± 4.7 / 1-2dias: 27.7 ± 4.6/ 2-3d: 27.7 ± 4.7/ >4d: 28.4 ± 4.9
Chia, C. W. et al, 2016 <sup>(77)</sup>	Registro dietético	8 Anos	Bebidas com edulcorantes de baixa caloria	NI	Bebidas com edulcorantes apresentaram maior média e IMC e Circunferência de cintura respectivamente: 0.80 kg/m <sup>2</sup> (95% [CI], 0.17, 1.44; P = 0.01) e 2.6 cm (95% CI, 0.71, 4.39; P = 0.007)
Barrett P. et al, 2017 <sup>(78)</sup>	QFA	8 Anos	Bebidas adoçadas com edulcorantes artificiais	Avalia frequência e não quantidade	Média IMC consumidores diários de bebidas adoçadas (27,6 ± 5,0) ;Não consumidores: 26,6 ± 4,7) kg/m <sup>2</sup> / Consumidores diários de bebidas adoçadas com edulcorantes 29,5 ± 5,6 ; Não consumidores de bebidas com edulcorantes: 26,6 ± 4,6) kg/m <sup>2</sup>
Jin et al, 2018 <sup>(79)</sup>	QFA	3 Anos	Edulcorantes de baixa caloria	Avalia frequência e não quantidade	IMC Edulcorantes de baixa caloria: 3 porções ou mais por semana: 26.9 (0.3) / Menos de 3 por.:25.7 kg/m <sup>2</sup> (0.2) [<0.001 OR (95% CI)]/ Circunferência de cintura: > 3 porções: 94.0 (0.5)/ <3 porções: 92.4 (0.3) [0.005 OR (95% CI)]

NI= Não informado; QFA= Questionário de frequência alimentar;

Tabela 3. Características gerais dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática.

<i>Autor /Ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>N</i>	<i>Características</i>	<i>Local</i>	<i>IMC</i>	<i>Média de idade</i>	<i>Proporção de cada sexo</i>
Kanders et al, 1988 <sup>(80)</sup>	Randomizado	59	Homens e mulheres livres foram aleatoriamente designados para uma dieta de déficit balanceado (BDD) ou um BDD suplementado com aspartame	Boston	Grupo experimental: H: 37/M: 38; kg/m <sup>2</sup> ; Grupo Controle: H: 36/M:38 kg/m <sup>2</sup>	46	H:46/M:13
Tordoff, M. G.; Alleva, A.M, 1990 <sup>(81)</sup>	Ensaio Clínico	30	População recrutada através de publicidade no campus universitário	NI	H: :25.1 ± 0.5 kg/m <sup>2</sup> M:25.4 ±1.4 kg/m <sup>2</sup>	H: 22,9± 0,8 M:28,2± 2,7	H:21/M:9
Blackburn et al, 1997 <sup>(82)</sup>	Randomizado prospectivo	163	Mulheres sedentárias saudáveis	Boston	Grupo Aspartame:37.4 kg/m <sup>2</sup> / Grupo sem aspartame: 37.2 kg/m <sup>2</sup>	20-60	M: 163
Raben,A. et al 2002 <sup>(83)</sup>	Randomizado	41	Indivíduos saudáveis com excesso de peso recrutados com cartazes e com anúncios em jornais e revistas, sem fazer dieta, e não grávida ou amamentando	Dinamarca	25-30 kg/m <sup>2</sup>	20-50	H:35/M:6
Reid et al, 2007 <sup>(84)</sup>	Randomizado	133	Mulheres com peso normal	Reino Unido	22.5 ± 2.8 kg/m <sup>2</sup>	31.8 ± 9.1	M:133
Reid et al, 2010 <sup>(85)</sup>	Ensaio clínico	53	Mulheres com excesso de peso	Reino Unido	25-30 kg/m <sup>2</sup>	20-55	M:53
Raben et al, 2011 <sup>(86)</sup>	Randomizado	23	Indivíduos saudáveis sem intervenção nutricional	Dinamarca	25-30 kg/m <sup>2</sup>	20-50	H: 19/M:4

NI= Não informado; M= Mulher; H= Homens

Tabela 3. Continuação

Maersk et al, 2012 <sup>(87)</sup>	Randomizado	47	Indivíduos saudáveis não diabéticos	Dinamarca / Copenhage	26-40 kg/m <sup>2</sup>	25-50	H: 30 / M: 17
Sorensen et al, 2014 <sup>(88)</sup>	Randomizado	24	Subestudo, indivíduos saudáveis com sobrepeso	NI	Sacarose: 28.7 ± 2.3 Frutose: 27.3 ± 2.5 kg/m <sup>2</sup>	Sacarose: 35.,3 ± 9.81 / Adoçante:35.2 ± 12.4	H: 4/ M:18
Peters et al, 2016 <sup>(89)</sup>	Randomizado prospectivo	308	População recrutada através de uma agencia (Blue Chip Recruiting)	Colorado/ Temple	27-40 kg/m <sup>2</sup>	21-65	H:255/M:53
Vasquez-Duran et al, 2016 <sup>(90)</sup>	Randomizado, CTR	148	Estudantes de enfermagem	México	26.2 kg/m <sup>2</sup>	21.9	H:28/M: 120

NI= Não informado; M= Mulher; H= Homens; CTR= Controlado

Tabela 4. Características dos desfechos dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática

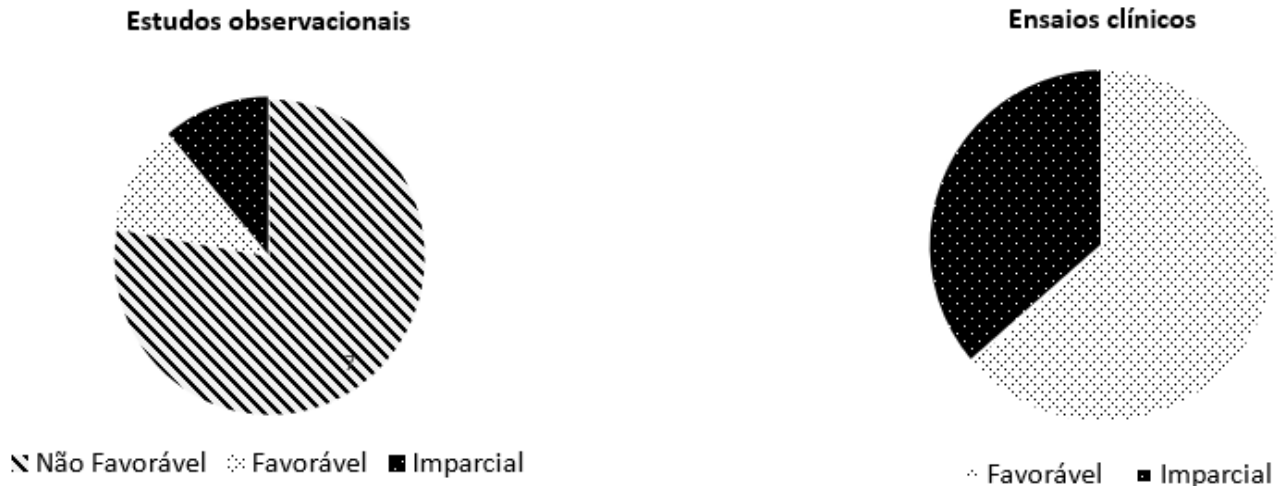
<i>Autor</i>	<i>Método da avaliação dietética</i>	<i>Tempo de seguimento</i>	<i>Exposição</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Desfecho</i>
Kanders et al, 1988 <sup>(80)</sup>	Registros alimentares semanais	12 Semanas	Controle/Dieta experimental com aspartame	278 mg-383mg por semana de aspartame	Peso Corporal (Libras) Homens experimental: -23 / Homens Controle: -27/ Mulheres experimental: -16.5/ Mulheres controle: -12.8/ IMC kg/m <sup>2</sup> : Homens experimental:-3.4/ Homens Controle: -4.1 / Mulheres Experimental:-2.8/ Mulheres controle: -2.1
Tordoff, M. G.; Alleva, A.M, 1990 <sup>(81)</sup>	Registro dietético	3 Semanas	Xarope de milho rico em frutose – refrigerantes/ Aspartame (refrigerante)	Aspartame 1135g/dia	Peso corporal Grupo xarope de milho HF: Mulheres:0.97 ± 0.25 kg Homens: 0.52 ± 0.23 kg / Peso corporal aspartame M: 0.25 ± 0.29 kg H: 0.47 ± 0.22 kg
Blackburn et al, 1997 <sup>(82)</sup>	NI	1 Ano e 6 meses	Grupo não aspartame/ Aspartame	Ingestão média diária: 233 -285 mg	Grupo aspartame: ↓ 9.9kg ± 6.1kg/ Grupo não aspartame: ↓ 9.8kg ± 6.5kg / IMC ↓ 37kg/m <sup>2</sup> para 34kg/m em ambos
Raben,A. et al 2002 <sup>(83)</sup>	Registro alimentar 7 dias	10 Semanas	Sacarose / Adoçantes artificiais em bebidas e alimentos	Ingestão média de adoçantes nos 3 níveis por peso: 0.48 g/d (Nível 1 60-75kg),0.57 g/d (Nível2 75-90kg), e 0.67 g/d (Nível 3 >90kg) 0.48, 0.57 ou 0.67 g	Peso corporal Sacarose: 1.6 ± 0.43kg; Adoçante:1.0 ± 0.44 kg; IMC Sacarose: 0.5 ± 0.2; Adoçante:0,4 ± 0.24 kg/m <sup>2</sup> ; Relação cintura quadril Sacarose: 0.00 ± 0.01 Adoçante: 0.01 ± 0.00; Massa gorda Sacarose: 1.3 ± 0.5 Adoçante: 0.3 ± 0.4 kg
Reid et al, 2007 <sup>(84)</sup>	Diário alimentar de 7 dias	4 Semanas	Sacarose / Bebidas adoçadas com edulcorantes – Aspartame	Aspartame:1000ml/dia	Grupo sacarose IMC linha de base 22.81 ± 2.89kg/m <sup>2</sup> ; após 4 semanas: 22.87 ± 2.98kg/m <sup>2</sup> / Grupo Aspartame IMC linha de base: 22.14 ± 2.73kg/m <sup>2</sup> ; após 4 semanas: 21.9 ± 2.77kg/m <sup>2</sup>
Reid et al, 2010 <sup>(85)</sup>	Diário alimentar de 7 dias	4 Semanas	Sacarose / Bebidas adoçadas com edulcorantes – Aspartame	Aspartame: 28 garrafas de bebidas por semana/ 4 por dia	Sacarose / Bebidas adoçadas com edulcorantes – Aspartame: 28 garrafas de bebidas por semana/ 4 por dia
Raben et al, 2011 <sup>(86)</sup>	Registro alimentar 7 dias	10 Semanas	Bebidas e alimentos com sacarose/ Adoçantes	Adoçantes :2g de sacarose/adoçante por kg peso corporal	Peso corporal Sacarose:↑ 1.4 ± 0.6 kg / Adoçante: -1.5 ± 0.6 kg

NI= Não informado;

Tabela 4. Continuação

Maersk et al, 2012 <sup>(87)</sup>	Registro alimentar 7 dias	6 Semanas	Água, Leite isocalórico semidesnatado, Cola adoçado com sacarose/ Refrigerante cola com aspartame	4 grupos: consumo médio de 1L / d	Peso corporal % kg (Cola normal: $1.28 \pm 1.1$ / Leite: $1.36 \pm 1.1$ / Cola Diet: $0.114 \pm 1.1$ / Água: $0.576 \pm 1.0$ ); Massa gorda total % kg (Cola normal: $3.14 \pm 2.7$ / Leite: $1.42 \pm 2.5$ / Cola Diet: $-0.52 \pm 2.5$ / Água: $0.490 \pm 2.6$ ) Tecido adiposo abdominal subcutâneo/ tecido adiposo visceral % cm: (Cola normal: $18.1 \pm 6.0$ / Leite: $-12.5 \pm 6.1$ / Cola diet: $4.59 \pm 5.5$ / Água: $3.90 \pm 5.7$ )
Sorensen et al, 2014 <sup>(88)</sup>	Registro alimentar	10 Semanas	Sacarose em alimentos e bebidas/ Adoçantes em alimentos e bebidas:	54% de aspartame, 23% de ciclamato, 22% de acessulfame K e 1% de sacarina: Diferentes níveis para peso corporal: 125 g/d (Nível 1 60-75kg), 150 g/d (Nível 2 75-90kg), e 175 g/d (Nível 3 >90kg)	Grupo sacarose Peso corporal: $1.4 \pm 0.6$ kg Massa gorda: $1.2 \pm 0.6$ kg/ Grupo adoçante Peso corporal: $-1.2 \pm 0.6$ kg Massa gorda: $-0.9 \pm 0.6$ kg/ Sem diferença na massa magra em ambos grupos
Peters et al, 2016 <sup>(89)</sup>	The Colorado Weigh (Os participantes foram solicitados a registrar sua ingestão diária de bebidas usando logs de papel. Esta informação foi usada para avaliar o tratamento)	1 Ano	Bebidas com edulcorantes / Água+ alimentos sólidos com edulcorante	710ml/dia	Circunferência de Cintura edulcorantes: $-8.67 \pm 0.80$ cm/ Água: $-4.17 \pm 0.83$ cm
Vasquez-Duran et al, 2016 <sup>(90)</sup>	Questionário pela internet de um recordatório de 24h	6 Meses	Grupo 1: bebidas adoçadas não foram permitidas, somente água pura, água com sabor de limão e hibisco, café e chá sem açúcar; Grupo 2: apenas permitido bebidas com adoçantes não calóricos, água pura, limão e água com sabor de hibisco, café e chá sem açúcar eram permitidos; Grupo 3: não apresentou modificação no consumo de bebidas;/ Edulcorantes não nutritivos	NI	IMC Grupo 1: $-3.34 \pm 0.75$ kg/m <sup>2</sup> %/ Grupo 2: $0.11 \pm 0.06$ kgm <sup>2</sup> % / Grupo 3: $0.57 \pm 0.07$ kg/m <sup>2</sup> % (aos 6 meses) Circunferência de Cintura Grupo 1: $-4.7 \pm 0.54$ cm %/ Grupo 2: $-1.23 \pm 0.58$ cm %/ Grupo 3: $0.62 \pm 0.60$ cm%; Resultados em % / Grupo 1: ↓ peso de $69.1 \pm 14.9$ para $67.9 \pm$ aos 3 meses, e para $66.8$ kg aos seis meses.

NI= Não informado; M= Mulher; H= Homens



**Figura 5.** Resultados favoráveis ou não a utilização de edulcorantes por tipo de estudo.

### 6.3 Avaliação do Risco de Viés

Na análise dos estudos observacionais, nenhum artigo obteve a classificação de alta qualidade. No total, sete <sup>(19, 72, 73, 75-78)</sup> estudos atingiram o nível médio de qualidade, e dois estudos <sup>(74, 79)</sup> atingiram nível baixo de qualidade. No domínio “Determinação de exposição”, nenhum artigo pontuou em razão do método de avaliação dietética ser autodeclarado, como por exemplo, os recordatórios de 24h, ou questionário de frequência alimentar. As análises de Risco de Viés estão representadas nas Tabelas 5 e 6.

Na análise do Risco de Viés dos estudos de intervenção, dois autores não relataram se o estudo foi randomizado ou não <sup>(81, 85)</sup>. Na Tabela 6, no domínio “Cegamento dos profissionais e participantes” dois artigos foram considerados com alto Risco de Viés pois o estudo não foi cego para ambos <sup>(83, 87)</sup>, os demais artigos foram considerados um Risco de Viés incerto, pois não relataram o método de cegamento. Um estudo<sup>(82)</sup> foi designado com alto Risco de Viés no domínio “Cegamento de avaliadores de desfecho” por motivo de ausência de cegamento avaliadores do desfecho. Maioria dos demais estudos neste domínio foram identificados com Risco de Viés incerto devido ausência das informações para obter tal julgamento.

Tabela 5. Risco de viés estudos observacionais

Referência	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da Exposição	Desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	Comparabilidade de de coortes	Avaliação do resultado	Follow-up longo suficiente	Adequação do follow-up	Total de */pontos
James Yarmolinsky et al,2015 <sup>(76)</sup>	*	*	-	*	**	*	*	-	7
Jin et al, 2018 <sup>(79)</sup>	*	-	-	*	-	*	*	*	5
Barrett P. et al, 2017 <sup>(78)</sup>	*	*	-	*	**	*	*	-	7
Chia, C. W. et al, 2016 <sup>(77)</sup>	*	*	-	*	**	*	*	-	7
Fowler, S. P. et al, 2008 <sup>(72)</sup>	*	*	-	*	**	*	*	-	7
Fowler, S. P. et al, 2015 <sup>(75)</sup>	*	*	-	*	**	*	*	*	8
Chen,L. et al 2009 <sup>(73)</sup>	*	*	-	*	*	*	*	*	7
Nettleton, J.A et al, 2009 <sup>(19)</sup>	*	*	-	*	**	*	*	-	7
Pan,A, et al 2013 <sup>(74)</sup>	-	*	-	*	*	*	*	*	6

Escala de Newcastle Ottawa: \* = pontos para avaliação de qualidade; 9 pontos = alta qualidade; 7-8 pontos = média qualidade; 6 pontos ou menos= baixa qualidade.

Tabela 6. Risco de viés ensaios clínicos

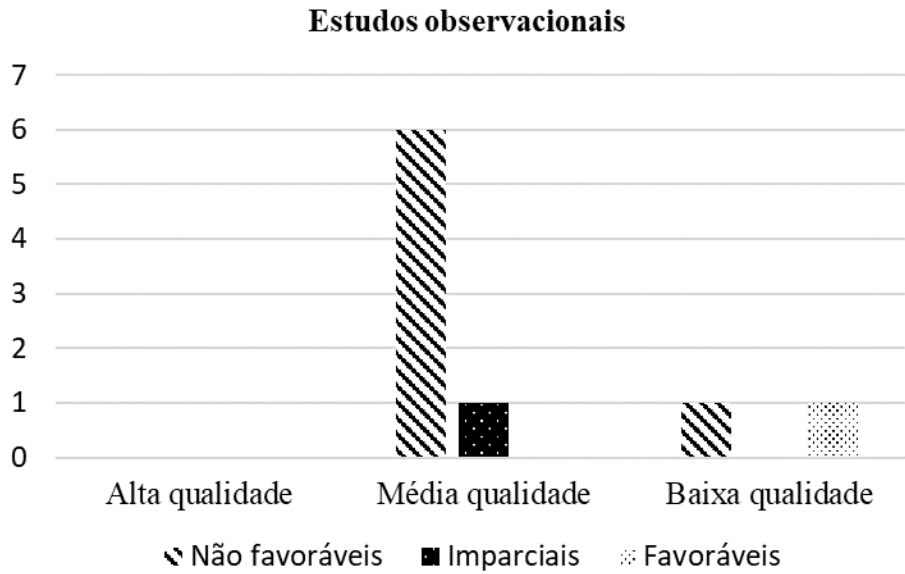
Artigos Selecionados	Geração da sequência aleatória	Ocultação da Alocação	Cegamento dos participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Avaliação final:
Blackburn et al, 1997 <sup>(82)</sup>	RISCO BAIXO	RISCO BAIXO	RISCO INCERTO	RISCO ALTO	RISCO BAIXO	RISCO BAIXO	RISCO ALTO
Vasquez-Duran et al, 2016 <sup>(90)</sup>	RISCO BAIXO	RISCO BAIXO	RISCO INCERTO	RISCO BAIXO	RISCO BAIXO	RISCO BAIXO	RISCO INCERTO
Peters et al, 2016 <sup>(89)</sup>	RISCO BAIXO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO BAIXO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO
Raben et al, 2011 <sup>(86)</sup>	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO BAIXO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO
Sorensen et al, 2014 <sup>(88)</sup>	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO BAIXO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO
Reid et al, 2007 <sup>(84)</sup>	RISCO BAIXO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO BAIXO	RISCO BAIXO	RISCO BAIXO	RISCO INCERTO
Raben,A. et al 2002 <sup>(83)</sup>	RISCO INCERTO	RISCO ALTO	RISCO ALTO	RISCO INCERTO	RISCO BAIXO	RISCO BAIXO	RISCO ALTO
Maersk et al ,2012 <sup>(87)</sup>	RISCO ALTO	RISCO ALTO	RISCO ALTO	RISCO INCERTO	RISCO BAIXO	RISCO INCERTO	RISCO ALTO
Kanders et al, 1988 <sup>(80)</sup>	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO BAIXO	RISCO BAIXO	RISCO INCERTO
Reid et al, 2010 <sup>(85)</sup>	RISCO ALTO	RISCO ALTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO ALTO
Tordoff, M. G.,1990 <sup>(81)</sup>	RISCO ALTO	RISCO ALTO	RISCO ALTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO INCERTO	RISCO ALTO

*Crítérios utilizados para avaliação final: Risco incerto= presença de risco incerto em pelo menos um dos domínios; Risco Alto= risco alto de viés em pelo menos um domínio;*

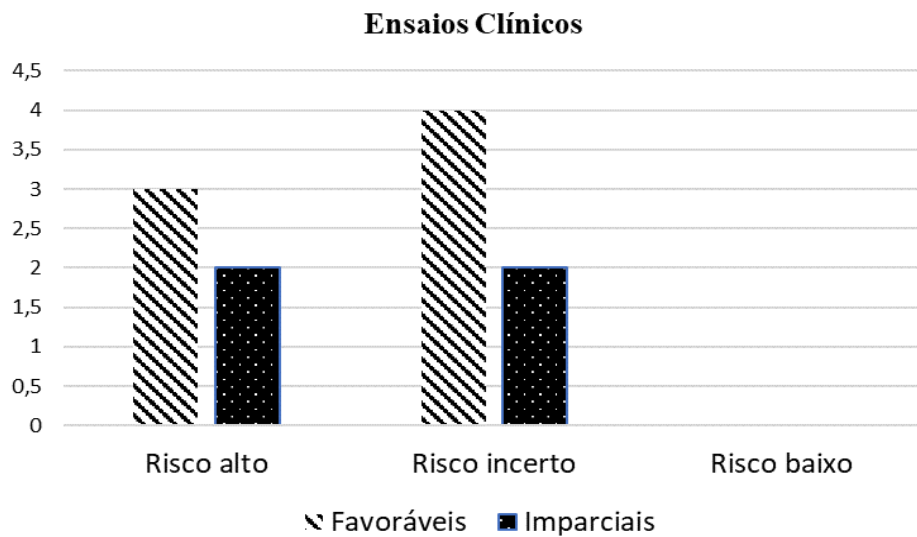
#### 6.4 Risco de Viés em estudos favoráveis e não favoráveis à utilização de edulcorantes artificiais de alta intensidade

Dos nove estudos observacionais, apenas um estudo<sup>(74)</sup> foi favorável a utilização de edulcorantes artificiais, e este também foi designado com nível baixo de qualidade na avaliação de Risco de Viés. Um estudo<sup>(73)</sup> apresentou resultado imparcial para utilização de edulcorantes, e obteve nível médio de qualidade. Os sete artigos restantes, não foram favoráveis a utilização de edulcorantes artificiais, dentre eles, 6 apresentaram nível médio de qualidade<sup>(19, 72, 75-77)</sup>, e um outro artigo apresentou nível baixo de qualidade<sup>(79)</sup>.

Nos ensaios clínicos, nenhum estudo foi não favorável a utilização de edulcorantes artificiais. Quatro artigos foram imparciais quanto a utilização <sup>(80, 82, 85, 90)</sup>, e em sua maioria apresentaram baixo e incerto Risco de Viés. Os 7 estudos restantes foram favoráveis a utilização dos edulcorantes artificiais, e apresentaram os domínios de alto, incerto, e baixo risco de viés.



**Gráfico 1.** Avaliação do risco de viés e a utilização de edulcorantes nos estudos observacionais



**Gráfico 2.** Avaliação do risco de viés e a utilização de edulcorantes nos ensaios clínicos

## 6.5 Declaração de Conflitos de interesses nas publicações

Todos os autores dos estudos observacionais declararam não ter conflitos de interesses em suas publicações. Dos nove estudos, dois autores não fizeram nenhum agradecimento<sup>(73, 79)</sup>. Os demais 7 artigos<sup>(19, 72, 74-78)</sup> fizeram agradecimentos/ ou foram patrocinados por órgãos de pesquisa científica.

Os autores de 6 artigos dos ensaios clínicos<sup>(80-83, 85, 90)</sup> não informaram em suas publicações a declaração de conflitos de interesses. 5 estudos<sup>(83, 85, 86, 88, 89)</sup> contaram com o financiamento de empresas da indústria de açúcar. Dois artigos<sup>(80, 81)</sup> fizeram agradecimento a empresas voltadas para agricultura.

Tabela 7. Declaração de COI e agradecimentos nas publicações dos Estudos Observacionais

<b>Autor</b>	<b>Declaração de COI na publicação</b>	<b>Agradecimentos</b>	<b>Instituição pública ou privada?</b>	<b>Favorável a utilização de edulcorantes artificiais?</b>
Fowler, S. P. et al, 2008 <sup>(72)</sup>	Declara não ter COI	Institutos Nacionais de Saúde e pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos.	Pública	Não
Fowler, S. P. et al, 2015 <sup>(75)</sup>	Declara não ter COI	Institutos Nacionais do Envelhecimento, Diabetes e Doenças renais	Pública	Não
Nettleton, J.A et al, 2009 <sup>(19)</sup>	Declara não ter COI	Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue	Pública	Não
James Yarmolinsky et al, 2015 <sup>(76)</sup>	Declara não ter COI	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ	Pública	Não
Chia, C. W. et al, 2016 <sup>(77)</sup>	Declara não ter COI	Programa de Pesquisa Intramural dos Institutos Nacionais de Saúde	Pública	Não
Barrett P. et al, 2017 <sup>(78)</sup>	Declara não ter COI	Conselho Pesquisa Médica e <i>Wellcome Trust</i>	Privada	Não
Jin et al, 2018 <sup>(79)</sup>	Declara não ter COI	NI	NI	Não
Pan, A., et al 2013 <sup>(74)</sup>	Declara não ter COI	Institutos Nacionais de Bolsas de Saúde	Pública	Sim
Chen, L. et al 2009 <sup>(73)</sup>	Declara não ter COI	NI	NI	Imparcial

*COI = conflitos de interesses; NI = não informado*

Tabela 8. Declaração de COI e agradecimentos nas publicações dos Ensaio Clínicos

<b>Autor</b>	<b>Declaração de COI na publicação</b>	<b>Agradecimentos</b>	<b>Instituição pública ou privada?</b>	<b>Favorável a utilização de edulcorantes artificiais?</b>
Tordoff, M. G.; Alleva, A.M, 1990 <sup>(81)</sup>	NI	Pesquisa do Departamento de Agricultura dos EUA	Pública	Sim
Raben, A. et al 2002 <sup>(83)</sup>	NI	Programa Dinamarquês de Pesquisa e Desenvolvimento para Alimentos	Pública	Sim
Reid et al, 2007 <sup>(84)</sup>	Declara não ter COI	Conselho de Pesquisa em Ciências Biológicas e Biotecnologia	Pública	Sim
Raben et al, 2011 <sup>(86)</sup>	Declara não ter COI	<i>FØTEK</i> (Programa de Desenvolvimento <i>Food Technology</i> ) e <i>Danisco Sugar</i>	Privada	Sim
Maersk et al, 2012 <sup>(87)</sup>	Declara não ter COI	Ministério dinamarquês da Alimentação, Agricultura e Pescas; Fundação Novo Nordic; O leite semidesnatado foi doado pela <i>Dairy Company</i> dinamarquesa.	Pública/ Privada/ Privada respectivamente	Sim
Sorensen et al, 2014 <sup>(88)</sup>	Declara não ter COI	Conselhos de Pesquisa da Dinamarca; <i>FØTEK</i> (Programa de Desenvolvimento <i>Food Technology</i> ); <i>Danisco Sugar</i> , e Coca Cola (Divisões Nórdica e Eurásia) <i>American Beverage Association</i> ;	Pública/ Privada/ Privada respectivamente	Sim
Peters et al, 2016 <sup>(89)</sup>	Declara não ter COI	J.C.P. e J.O.H. recebeu honorários de consultoria da <i>The Coca-Cola Company</i> fora do trabalho submetido	Privada	Sim
Kanders et al, 1988 <sup>(80)</sup>	NI	<i>NutraSweet Company</i> ; <i>Center for Nutritional A Research-Charitable Trust</i> ;	Privada	Imparcial
Blackburn et al, 1997 <sup>(82)</sup>	NI	<i>Não</i>	NI	Imparcial
Reid et al, 2010 <sup>(85)</sup>	NI	<i>BBSRC</i> ; <i>Sugar Bureau</i>	Privada	Imparcial
Vasquez-Duran et al, 2016 <sup>(90)</sup>	Declara não ter COI	<i>Não</i>	NI	Imparcial

COI = conflitos de interesses; NI= não informado

## 6.6 Conflitos de interesses e a fonte de financiamento da pesquisa e periódico

Analizamos a fonte de financiamento de cada pesquisa através da declaração dos autores de cada artigo. A avaliação do periódico foi analisada através dos dados declarados em seus respectivos sites. As tabelas 9 e 10 representam os resultados de cada artigo.

Tabela 9. Fonte de financiamento da pesquisa

Estudos de intervenção	Periódico	Fonte de Financiamento	Produtor agrícola	Indústria açucareira e adoçantes	Outros tipos de indústria	Organizações do governo	Privada sem fins lucrativos	Sem Financiamento	Demais declarações relevantes dos autores
Kanders et al, 1988 <sup>(80)</sup>	Appetite	NutraSwcet Company		X					Sem declarações
		NIH concedem ROI HL 31989				X			
		Center for Nutritional Research Charitable Trust					X		
Tordoff, M. G.; Alleva, A.M, 1990 <sup>(81)</sup>	American Journal Clinical Nutrition	US Department of Agriculture's Competitive Research Grants Program grant 87-CRCR-1-2316.				X			Sem declarações
Blackburn et al, 1997 <sup>(82)</sup>	American Journal Clinical Nutrition	NutraSwcet Company		X					Sem declarações
		Center for Nutritional Research Charitable Trust					X		
Raben,A. et al 2002 <sup>(83)</sup>	American Journal Clinical Nutrition	NI							Agradecimento a Danisco Sugar. Coca Cola (Nórdica e Eurásia e Divisões) forneceram generosamente refrigerantes para o estudo.
Reid et al, 2007 <sup>(84)</sup>	British Journal of Nutrition	Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)				X			Agradecimento ao Departamento de Ciências Biológicas da Universidade de Essex, por fazer as amostras de sangue e Essex Rivers Hospital Trust (Colchester, Essex, Reino Unido). Discrimina a atividade de cada autor
Reid et al, 2010 <sup>(85)</sup>	Appetite	Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)				X			Sem demais declarações apenas agradecimento e financiamento
		Sugar Bureau		X					
Raben et al, 2011 <sup>(86)</sup>	Food & Nutrition Research	The Danish Research Councils					X		Todos os autores contribuíram para os resultados do manuscrito. interpretação dos resultados e versão final do manuscrito
		FØTEK (Development Programme for Food Technology)					X		
		Danisco Sugar		X					

Tabela 9. Continuação

Estudos de intervenção	Periódico	Fonte de Financiamento	Produtor agrícola	Indústria açucareira e adoçantes	Outros tipos de indústria	Organizações do governo	Privada sem fins lucrativos	Sem Financiamento	Demais declarações relevantes dos autores
Maersk et al, 2012 <sup>(87)</sup>	American Journal Clinical Nutrition	Aarhus University Hospital						X	O leite semi desnatado foi doado pela Danish Dairy Company, Arla Alimentos, mas sem nenhuma influência no design, interpretação ou conclusões do estudo.
		University, Copenhagen, Denmark						X	
		Novo Nordic Foundation					x		
		Danish Dairy Company / Arla Foods.			x				
		Danish Ministry of Food e Agriculture and Fisheries	x						
Sorensen et al, 2014 <sup>(88)</sup>	American Journal Clinical Nutrition	The Danish Research Councils					X		Todos os autores concordaram com os resultados do manuscrito.
		FØTEK (Development Programme for Food Technology)					X		
		Danisco Sugar		X					
		Coca cola		X					
Peters et al, 2016 <sup>(89)</sup>	Obesity	American Beverage Association		x					O estudo foi totalmente financiado pela American Beverage Association. A mesma não estava envolvida no projeto, conduta, interpretação ou preparação do manuscrito deste estudo. Além disso, uma organização de terceiros (Biofortis-Provident) foi contratada a pedido dos autores. Auditado pela Biofortis dados nos dois locais clínicos para verificar a precisão e a integridade dos dados
Vasquez-Duran et al, 2016 <sup>(90)</sup>	Nutrición Hospitalaria	Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran						x	Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.
<b>Total:</b>			1	7	1	4	7	3	-

Tabela 9. Continuação

Estudos Observacionais	Periódico	Fonte de Financiamento	Produtor agrícola	Indústria açucareira e adoçantes	Outros tipos de indústria	Organizações do governo	Privada sem fins lucrativos	Sem Financiamento	Demais declarações relevantes dos autores
Fowler, S. P. et al, 2008 <sup>(72)</sup>	Obesity	National Institutes of Health /United States Department of Agriculture				x			Agradecimentos aos investigadores e participantes
Nettleton, J.A et al, 2009 <sup>(19)</sup>	Diabetes Care	National Heart, Lung, and Blood Institute				x			Agradecimentos aos investigadores e participantes
Chen,L. et al 2009 <sup>(73)</sup>	American Journal Clinical Nutrition	National Heart, Lung, and Blood Institute; NIH grants; Center for Human Nutrition, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development				x			Sem demais declarações
Pan,A, et al 2013 <sup>(74)</sup>	International Journal of Obesity	National Institutes of Health Grants				x			Os patrocinadores do estudo não participaram do desenho do estudo e coleta, análise e interpretação dos dados, nem redação do artigo ou a decisão de enviá-lo para publicação. Os autores foram independentes dos patrocinadores do estudo.
Fowler, S. P. et al, 2015 <sup>(75)</sup>	The American Geriatrics Society	National Institute on Aging (NIA) , National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases e National Center for Research Resources				x			Agradecimentos aos investigadores e participantes
James Yarmolinsky et al,2015 <sup>(76)</sup>	American Society for Nutrition	BrazilianMinistry of Health (Science and Technology Department) and Brazilian Ministry of Science and Technology [Financiadora de Estudos e Projetos e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) National Council for Scientific and Technological Development]				x			Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Tabela 9. Continuação

<b>Estudos Observacionais</b>	<b>Periódico</b>	<b>Fonte de Financiamento</b>	<b>Produtor agrícola</b>	<b>Indústria açucareira e adoçantes</b>	<b>Outros tipos de indústria</b>	<b>Organizações do governo</b>	<b>Privada sem fins lucrativos</b>	<b>Sem Financiamento</b>	<b>Demais declarações relevantes dos autores</b>
Chia, C. W. et al, 2016 <sup>(77)</sup>	Plos one	Intramural Research Program of the National Institutes of Health, National Institute on Aging, Baltimore, Maryland, USA.				x			Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, decisão de publicar ou preparação do manuscrito.
Barrett P. et al, 2017 <sup>(78)</sup>	Public Health Nutrition:	Medical Research Council e Wellcome Trust; MRC Epidemiology Unit core				x			Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho, análise ou redação deste artigo
Jin et al, 2018 <sup>(79)</sup>	Nutrition and Health	National Institutes of Health				x			Sem demais declarações
<b>Total:</b>						9			-

Tabela 10. Avaliação do potencial conflito de interesse financeiro do corpo editorial dos periódicos.

Estudos de intervenção	Periódico	Indústria	Misto	Nenhuma Indústria	Observação
Kanders et al, 1988 <sup>(80)</sup>	Appetite			X	No site, todo editorial são apenas professores de instituições de ensino. Sem vínculos <sup>(91)</sup>
Tordoff, M. G.; Alleva, A.M, 1990 <sup>(81)</sup>	American Journal Clinical Nutrition		X		A lista de empresas de alimentos para as quais consultam ou aconselham [...] inclui Coca-Cola, PepsiCo, The Sugar Association, Associação Nacional de Restaurantes, ConAgra, McDonald's, Kellogg, Mars, Novo Nordisk e muitos outros. <sup>(92)</sup>
Blackburn et al, 1997 <sup>(82)</sup>	American Journal Clinical Nutrition		X		A lista de empresas de alimentos para as quais consultam ou aconselham [...] inclui Coca-Cola, PepsiCo, The Sugar Association, Associação Nacional de Restaurantes, ConAgra, McDonald's, Kellogg, Mars, Novo Nordisk e muitos outros. <sup>(92)</sup>
Raben,A. et al 2002 <sup>(83)</sup>	American Journal Clinical Nutrition		X		A lista de empresas de alimentos para as quais consultam ou aconselham [...] inclui Coca-Cola, PepsiCo, The Sugar Association, Associação Nacional de Restaurantes, ConAgra, McDonald's, Kellogg, Mars, Novo Nordisk e muitos outros. <sup>(92)</sup>
Reid et al, 2007 <sup>(84)</sup>	British Journal of Nutrition			X	No site, todo editorial são apenas professores de instituições de ensino. Sem vínculos <sup>(93)</sup>
Reid et al, 2010 <sup>(85)</sup>	Appetite			X	No site, todo editorial são apenas professores de instituições de ensino. Sem vínculos <sup>(91)</sup>
Raben et al, 2011 <sup>(86)</sup>	Food & Nutrition Research			X	Editorial todo possui apenas filiação com instituições de ensino. Escritório tem como sede SNF Swedish Nutrition Foundation <sup>(94)</sup>
Maersk et al ,2012 <sup>(87)</sup>	American Journal Clinical Nutrition		X		A lista de empresas de alimentos para as quais consultam ou aconselham [...] inclui Coca-Cola, PepsiCo, The Sugar Association , Associação Nacional de Restaurantes, ConAgra, McDonald's, Kellogg, Mars, Novo Nordisk e muitos outros. <sup>(92)</sup>
Sorensen et al, 2014 <sup>(88)</sup>	American Journal Clinical Nutrition		X		A lista de empresas de alimentos para as quais consultam ou aconselham [...] inclui Coca-Cola, PepsiCo, The Sugar Association , Associação Nacional de Restaurantes, ConAgra, McDonald's, Kellogg, Mars, Novo Nordisk e muitos outros. <sup>(92)</sup>
Peters et al, 2016 <sup>(89)</sup>	Obesity	X			Membros são consultores: Novo Nordisk, empresas farmacêuticas Sanofi-Aventis/ AMAG; Bariatrix Nutrition, <sup>(95)</sup>
Vasquez-Duran et al, 2016 <sup>(90)</sup>	Nutrición Hospitalaria			X	Apenas instituições de ensino. <sup>(96)</sup>
<b>Total:</b>		<b>1</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	
Estudos Observacionais	Periódico	Indústria	Misto	Nenhuma Indústria	Observação
Fowler, S. P. et al, 2008 <sup>(72)</sup>	Obesity	X			Membros são consultores: Novo Nordisk, empresas farmacêuticas Sanofi-Aventis/ AMAG; Bariatrix Nutrition, <sup>(95)</sup>
Nettleton, J.A et al, 2009 <sup>(19)</sup>	Diabetes Care			X	No site, todo editorial são apenas professores de instituições de ensino. Sem vínculos <sup>(97)</sup>
Chen,L. et al 2009 <sup>(73)</sup>	American Journal Clinical Nutrition	X			A lista de empresas de alimentos para as quais consultam ou aconselham [...] inclui Coca-Cola, PepsiCo, The Sugar Association , Associação Nacional de Restaurantes, ConAgra, McDonald's, Kellogg, Mars, Novo Nordisk e muitos outros. <sup>(92)</sup>
Pan,A. et al 2013 <sup>(74)</sup>	International Journal of Obesity			X	No site, todo editorial são apenas professores de instituições de ensino. Sem vínculos <sup>(98)</sup>
Fowler, S. P. et al, 2015 <sup>(75)</sup>	The American Geriatrics Society			X	No site, todo editorial são apenas professores de instituições de ensino. Sem vínculos <sup>(99)</sup>
James Yarmolinsky et al,2015 <sup>(76)</sup>	American Society for Nutrition			X	No site, todo editorial são apenas professores de instituições de ensino <sup>(100)</sup>
Chia, C. W. et al, 2016 <sup>(77)</sup>	Plos one			X	No site, todo editorial são apenas professores de instituições de ensino <sup>(101)</sup>
Barrett P. et al, 2017 <sup>(78)</sup>	Public Health Nutrition			X	No site, professores ou doutores de centros de ensino e pesquisa <sup>(102)</sup>
Jin et al, 2018 <sup>(79)</sup>	Nutrition and Health			X	No site, membros de centros de ensino e pesquisa <sup>(103)</sup>
<b>Total</b>		<b>2</b>	<b>-</b>	<b>7</b>	

## 7 DISCUSSÃO

Como resultado da análise dos artigos incluídos nesta revisão sistemática, identificamos que nos estudos observacionais 7 dos 9 artigos, não foram favoráveis a utilização dos edulcorantes artificiais. No grupo não favorável observamos que os agradecimentos do projeto foram para instituições de ensino e pesquisa. Nos estudos de intervenção 7 dos 11 artigos foram favoráveis a utilização dos edulcorantes artificiais. Estes estudos favoráveis receberam agradecimentos e contribuição da indústria alimentícia. A declaração de conflitos de interesses em todos os estudos não foi eficaz para identificar os conflitos de interesses. Para complementar esta investigação, deve-se analisar os agradecimentos, pesquisar sobre o periódico, corpo editorial e a fonte do financiamento.

O uso e o consumo de adoçantes intensos aumentaram acentuadamente nos últimos vinte anos, provavelmente devido a preocupações relacionadas a prevalência de sobrepeso e obesidade. Embora os potenciais riscos do consumo de cada edulcorante intenso seja avaliado antes de sua comercialização, nenhuma avaliação geral de riscos nutricionais e benefícios desses produtos, foram realizados a nível internacional<sup>(104)</sup>. Os dados disponíveis na literatura parecem não demonstrar riscos relacionados ao seu consumo, porém, diante do número limitado de estudos não é possível descartar os riscos da sua utilização a longo prazo<sup>(104)</sup>. A presente revisão sistemática vai além da avaliação sobre o consumo de edulcorantes e sua interferência no peso corporal. Ela avalia o impacto dos potenciais conflitos de interesses financeiros da indústria sobre os resultados dessas publicações.

Nesse trabalho observou-se que a população estudada tanto no grupo de intervenção quanto nos estudos observacionais, correspondia a indivíduos com sobrepeso e obesidade. Como não foi restrito o estado de saúde, a característica da população estudada foi muito variada, como por exemplo, indivíduos saudáveis sem intervenção nutricional, com excesso de peso, estado nutricional normal e sedentários. Embora não tenhamos aplicado técnicas estatísticas com o propósito de averiguar a heterogeneidade dos estudos, observamos que esse resultado diversificado dificulta a realização de uma medida resumo, por outro lado, demonstra que o efeito dos edulcorantes foi explorado e considerado neste trabalho em populações variadas.

O método da avaliação dietética nos estudos foi usado partir da aplicação do recordatório de 24h e questionário de frequência alimentar. A presença de edulcorantes em alimentos não dietéticos pode dificultar a avaliação da quantidade de ingestão dos

edulcorantes, e muitas das vezes a população desconhece a presença dos edulcorantes em alimentos sem fins dietéticos. O fato de que a legislação abrange mais especificamente os aditivos alimentares, pode ser uma razão que contribui para essa ausência de informação mais explícita nos rótulos alimentares. Apesar da complexidade da avaliação dietética a partir da aplicação de inquéritos nutricionais autorrelatados, esta deve fazer parte da avaliação nutricional e pode fornecer dados imprescindíveis ao estabelecimento da conduta dietoterápica<sup>(105)</sup>.

Os estudos de intervenção encontrados nesta revisão sistemática foram em sua maioria favoráveis a utilização de edulcorantes artificiais para perda de peso. Este resultado foi semelhante na metanálise de Miller e Perez (2014)<sup>(106)</sup>. Na metanálise de Rogers et al (2015)<sup>(107)</sup> o uso de edulcorantes induziu a uma redução relativa do peso corporal. Entretanto, a perda de peso não é esperada apenas por uma única mudança na dieta, ou seja, substituir o açúcar por edulcorante de alta intensidade. É necessário uma abordagem multifatorial para um padrão alimentar saudável, que inclua atividade física, comportamento e estilo de vida<sup>(106)</sup>. Mas apenas um estudo de intervenção em nossa revisão, analisou a atividade física, e um outro de intervenção analisou alterações de humor<sup>(84)</sup>.

Já nos estudos observacionais desta revisão foi verificado um perfil contrário aos estudos de intervenção. Sete estudos não foram favoráveis a utilização dos edulcorantes para perda de peso. Apenas 1 artigo foi favorável e 1 artigo imparcial. Na metanálise de Miller e Perez (2014)<sup>(106)</sup> não foram encontrados resultados significativos para utilização de edulcorantes para manutenção do peso e massa gorda, mas uma modesta associação positiva com o IMC. Na metanálise de Rogers et al (2015)<sup>(107)</sup> não foram identificadas associações consistentes entre o consumo de edulcorantes e o peso corporal. Resultados de estudos observacionais no campo da nutrição não são facilmente interpretados devido ao potencial de confusão por fatores de dieta e estilo de vida.

O risco de viés foi analisado tanto para os estudos de intervenção quanto para os observacionais através do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas e Escala de Newcastle Ottawa respectivamente. Nos estudos observacionais nenhum artigo obteve alta qualidade, eles obtiveram classificação entre baixa e média qualidade. Nos estudos de intervenção, a ausência de informações sobre o cegamento dos participantes conferiu um risco incerto, e o não cegamento dos participantes e dos avaliadores do desfecho conferiu alto risco de viés. O risco elevado de vieses de randomização e cegamento em publicações levanta a hipótese que nos estudos avaliados há menor evidência científica, uma vez que, em alguns

artigos não foram descritos precisamente o método utilizado para randomização e cegueira dos participantes. A descrição clara da ferramenta utilizada para esta avaliação permite maior segurança<sup>(108)</sup>.

Na declaração de conflitos de interesses da publicação, quinze autores declararam não ter conflitos de interesse. Os demais cinco autores não divulgaram o conflito de interesse na publicação. A revisão de Gonzalez et al (2013) também constatou que a maioria das publicações declarou não ter conflitos de interesses. As conclusões baseadas em evidências sobre o consumo de edulcorantes e ganho de peso, diferem substancialmente dependendo do conflito de interesse financeiro dos autores. Esta falta de consistência sugere uma evidência empírica de viés<sup>(15)</sup>.

Nossos resultados mostram que publicações com agradecimentos voltados para a indústria de alimentos e agricultura, estão associados a resultados favoráveis a utilização de edulcorantes, principalmente em estudos de intervenção. Os estudos realizados com autores com potenciais conflitos de interesses com a indústria eram mais propensos a ter resultados favoráveis a bebidas adoçadas artificialmente, assim como no estudo de Mandrioli et al (2016)<sup>(13)</sup>.

Destacamos a importância de revisar os patrocínios, suportes, fonte de financiamento, não somente da pesquisa, mas também o periódico. Ao analisar os periódicos das pesquisas, percebemos um resultado misto em ensaios clínicos, e uma presença menor de consultoria das indústrias em periódicos com estudos observacionais. Portanto, nesses casos a divulgação de conflito de interesses não é suficiente, temos que ir além<sup>(71)</sup>, e averiguar a fonte do financiamento da pesquisa e credibilidade do editorial do periódico.

Observamos a dificuldade metodológica de analisar os conflitos de interesses nos estudos. As regras de divulgação e transparência dos interesses nem sempre são respeitadas. Como por exemplo, Coca-Cola parece não ter declarado a lista abrangente de suas atividades de pesquisa e vários autores financiados parecem não ter declarado o seu financiamento<sup>(109)</sup>. Portanto, para questões como essa torna-se necessário políticas mais severas para gerenciar os conflitos de interesses e códigos de ética. Para a ética profissional o significado do termo conflito de interesses é amplo e se aplica igualmente para conflitos individuais e institucionais<sup>(68)</sup>.

A revisão sistemática de revisões sistemáticas de Bes-rastrollo et al (2013)<sup>(15)</sup> mostrou que os conflitos de interesses podem estar presentes não somente nos estudos de intervenção

que recebem suporte da indústria, mas assim como em revisões sistemáticas e metanálise. Esta revisão analisou o financiamento da pesquisa, a declaração de conflitos de interesses, e também conclui que os conflitos de interesses estão presente em publicações financiadas pela indústria alimentícia.

No que se refere as limitações da pesquisa, o presente trabalho obteve apenas um revisor para a extração de dados. Porém, para qualquer dúvida durante a análise de inclusão e exclusão dos artigos, foi realizado um julgamento entre os pesquisadores para a inclusão de tais. Outra limitação ao avaliar os estudos observacionais é a dificuldade de mensurar a quantidade real consumida pela população, uma vez que, a frequência e os recordatórios nutricionais são autorrelatados, e pode haver um desconhecimento por parte dos indivíduos de alimentos que possivelmente tenham em sua formulação adoçantes artificiais. Apesar destas limitações, conseguimos observar a associação entre a presença de conflitos de interesses financeiros das indústrias e os achados sobre a relação entre o consumo de edulcorantes de alta intensidade e alterações do peso corporal em adultos e idosos

Nossos resultados confirmam que a fonte de financiamento e conflitos de interesses são fontes de viés em estudos que dificilmente serão detectadas através das ferramentas existentes de avaliação do risco de viés, conforme verificamos em nosso trabalho. Este resultado também similar ao estudo de Mandrioli et al (2016)<sup>(13)</sup>. Nossas descobertas alertam para possíveis imprecisões nas evidências científicas de pesquisas financiadas pela indústria de alimentos.

O conteúdo encontrado nas publicações disponíveis sobre a utilização de edulcorantes avalia diferentes estados de saúde. Entretanto sua qualidade metodológica é limitada, e muitas das vezes não é suficientemente detalhado para permitir o julgamento correto. Existe a dificuldade de incluir estudos com o mesmo design (escolha da população, intervenção, comparador, e medidas de resultados).

Fatores de confusão, também podem influenciar estes estudos, como por exemplo a rotulagem dos alimentos. Segundo o IDEC (Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor), a quantidade de edulcorantes em bebidas light, diet e zero é alta, e os rótulos não deixam claro a o risco do consumo excessivo desses aditivos. A preocupação aumenta quando é considerado que um indivíduo tende a consumir vários produtos que contêm edulcorantes, pois até alguns produtos não dietéticos usam estes aditivos<sup>(110)</sup>. Tais fatores devem ser considerados em pesquisas futuras.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que os achados na literatura sobre os edulcorantes artificiais de alta intensidade e alterações no peso corporal, parece ser caracterizado por um aumento de publicações de ensaios clínicos favoráveis a utilização de edulcorantes artificiais. E em sua maioria, estes estudos receberam contribuição da indústria alimentícia.

Por outro lado, os estudos observacionais, em sua maioria, demonstram não ser favoráveis a utilização de edulcorantes artificiais. Nestes estudos, não houve patrocínio da indústria alimentícia, e sim de órgãos regulamentadores. Este resultado sugere que os estudos que contaram com o suporte da indústria alimentícia sofreram influências em seus desfechos.

Ao analisar a fonte de financiamento de cada pesquisa, verificamos também que os ensaios clínicos receberam o suporte de fontes variadas como indústria açucareira e de adoçantes, órgãos governamentais, instituições privadas sem fins lucrativos. Já a fonte de financiamento dos estudos observacionais foi apenas de instituições governamentais de pesquisa. Quando analisamos cada periódico, verificamos a complexidade que corresponde aos vínculos de consultoria de determinados editores.

Enfatizamos a importância de lidar com conflitos de interesses na publicação científica, visto que, os conflitos de interesses financeiros, podem influenciar os resultados da pesquisa.

## Referências

1. Ministério da Saúde (Brasil). Os produtos à base de edulcorantes, com ou sem adição de açúcar, passam a denominar-se "Adoçantes Dietéticos". Brasília: Ministério da Saúde; 1988.
2. Jain T, Grover K. Sweeteners in Human Nutrition. *International Journal of Health Sciences and Research* [Internet]. [acesso em 2018 dez]; 5(5). disponível em: [http://www.ijhsr.org/IJHSR\\_Vol.5\\_Issue.5\\_May2015/61.pdf](http://www.ijhsr.org/IJHSR_Vol.5_Issue.5_May2015/61.pdf).
3. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners - A review. *Journal of Food Science and Technology*. 2014;51(4):611-21.
4. Toledo MC, Ioshi SH. Potential intake of intense sweeteners in Brazil. *Food Addit Contam*. 1995;12(6):799-808.
5. Torloni MR, Nakamura MU, Megale A, Sanchez VHS, Mano C, Fusaro AS, et al. O uso de adoçantes na gravidez: uma análise dos produtos disponíveis no Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2007;29:267-75.
6. Uesawa Y, Staines Ag Fau - Lockley D, Lockley D Fau - Mohri K, Mohri K Fau - Burchell B, Burchell B. Identification of the human liver UDP-glucuronosyltransferase involved in the metabolism of p-ethoxyphenylurea (dulcin). (0340-5761 (Print)).
7. Ministério da Saúde (Brasil). Dispõe sobre os suplementos dietéticos protéicos; produtos para dietas especiais, edulcorantes, produtos dietéticos. Brasília: Ministério da Saúde: Diário Oficial da União;1988.
8. Sylvetsky AA-O, Rother KI. Nonnutritive Sweeteners in Weight Management and Chronic Disease: A Review. (1930-739X).
9. Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: review and update. *Nutrition*. 2013;29(11-12):1293-9.
10. Kanas A, Anzai A, Paccola Blanco B, Jin Lim S, Regina Nakandakare E. Adoçantes artificiais: uma alternativa para o controle da obesidade?2013. 1 p.
11. Garcia-Almeida JM, Casado Fdez GM, Garcia Aleman J. [A current and global review of sweeteners. Regulatory aspects]. *Nutr Hosp*. 2013;28 Suppl 4:17-31.
12. Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiology & behavior*. 2015;152(Pt B):450-5.
13. Mandrioli DA-Ohoo, Kearns CE, Bero LA. Relationship between Research Outcomes and Risk of Bias, Study Sponsorship, and Author Financial Conflicts of Interest in Reviews of the Effects of Artificially Sweetened Beverages on Weight Outcomes: A Systematic Review of Reviews. (1932-6203).
14. Barnes DE, Hanauer P Fau - Slade J, Slade J Fau - Bero LA, Bero La Fau - Glantz SA, Glantz SA. Environmental tobacco smoke. The Brown and Williamson documents. (0098-7484).
15. Bes-Rastrollo M, Schulze MB, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Financial Conflicts of Interest and Reporting Bias Regarding the Association between Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain: A Systematic Review of Systematic Reviews. *PLOS Medicine*. 2014;10(12):e1001578.
16. Rego S, Palácios M. Conflitos de interesses e a produção científica. *Revista Brasileira de Educação Médica*. 2008;32:281-2.
17. (OMS) Organização Mundial de Saúde [homepage na internet]. Sobrepeso e obesidade 2019 [acesso em 2019 mar] disponível em : <https://www.who.int/topics/obesity/en/>.
18. Dias PC, Henriques P, Anjos LAd, Burlandy L. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*2017.

19. Nettleton JA, Diez-Roux A, Jenny NS, Fitzpatrick AL, Jacobs DR, Jr. Dietary patterns, food groups, and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2008;88(5):1405-12.
20. Ministério da Saúde (Brasil) Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018. Brasília: Ministério da Saúde;201821.
21. Phillippi S. Pirâmide dos alimentos: Fundamentos básicos da nutrição. 2ª edição ed. Barueri, SP, 2014.
22. Pinheiro ARDO, Freitas SFTd, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Revista de Nutrição*. 2004;17:523-33.
23. Popkin BM. Global dimensions and dynamics of the nutrition transition. *South African Journal of Clinical Nutrition*. 2005;18(2):162-6.
24. Bermudez Menendez de la Granda M, Sinclair AJ. Fatty acids and obesity. (1873-4286).
25. Tandel KR. Sugar substitutes: Health controversy over perceived benefits. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2011;2(4):236-43.
26. Hu FB. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev*. 2013;14(8):606-19.
27. Natividade DP, Rodrigues DCGDA, Vieira VDS. Xenobióticos: frequência da inserção na dieta alimentar dos adoçantes artificiais com destaque para o Aspartame, Ciclamato de Sódio e Sacarina Sódica - possíveis efeitos adversos. *Revista Práxis*. 2011; 3(5).
28. Fernstrom JD. Non-nutritive sweeteners and obesity. (1941-1413).
29. Food and Drug Administration [homepage na internet]. High-Intensity Sweeteners 2014 [Acesso em: nov 2019] Disponível em: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/high-intensity-sweeteners>.
30. Codex Alimentarius Committet CAC-JFW, Additive oF. Norma General del Codex para los Aditivos Alimentarios. CODEX STAN 192-2007 ed.2007.
31. Ministério da Saúde (Brasil). Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de adoçantes de mesa Portaria N. 381998. Brasília: Ministério da Saúde.
32. Fatibello-Filho O, Cruz Vieira I, Thomaz Gouveia S, Aparecida Calafatti S. Adoçantes Artificiais. *Química Nova*. 1996; 19.
33. Anvisa. Regulamento técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos. In: nº18 R, editor. 2008.
34. Freitas S. Alimentos com alegações diet e light: definições, legislação e implicações do consumo. Senac Distrito Federal; 1ª edição.2006.
35. Montebello NP, Araújo WMC, Botelho RB. A Alquimia dos Alimentos. 1ª Edição.2007.453-471.
36. Shibao J, Santos GFAd, Gonçalves NF, Boiago AP. Edulcorantes em alimentos: aspectos químicos tecnológicos e toxicológicos. São Paulo2009.
37. Glória MBA. Sweeteners | Others. In: Caballero B, editor. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition)*. Oxford: Academic Press; 2003. p. 5695-702.
38. DuBois GE, Prakash I. Non-caloric sweeteners, sweetness modulators, and sweetener enhancers. (1941-1413 ).
39. Ubukata K, Nakayama A Fau - Mihara R, Mihara R. Pharmacokinetics and metabolism of N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]-alpha-aspartyl]-L-

- phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat, dog, and man. (1873-6351).
40. Ministério da Saúde (Brasil). Guia alimentar da população brasileira. 2ª edição ed. Ministério da Saúde, editor. Brasília 2014.
  41. HARA CM. O perfil do Consumidor de produtos light e diet no mercado de varejo supermercadista de Campinas. *Revista Técnica FIPEP*, 2003; 3:[39-48 pp.].
  42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento técnico referente a alimentos para fins especiais. 1988.
  43. Popkin BM, Nielsen SJ. The sweetening of the world's diet. *Obes Res.* 2003;11(11):1325-32.
  44. Sylvetsky AC, Welsh JA, Vos MB. Low-calorie sweetener use is increasing in the United States. *FASEB Journal.* 2012;26.
  45. Zanini RdV, Araújo CL, Martínez-Mesa J. Utilização de adoçantes dietéticos entre adultos em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: um estudo de base populacional. *Cadernos de Saúde Pública.* 2011;27:924-34.
  46. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(2):255-75.
  47. Bosetti C, Gallus S, Talamini R, Montella M, Franceschi S, Negri E, et al. Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(8):2235-8.
  48. McGuire S. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: US Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015. *Advances in nutrition (Bethesda, Md).* 2016;7(1):202-4.
  49. Gardner C Fau - Wylie-Rosett J, Wylie-Rosett J Fau - Gidding SS, Gidding Ss Fau - Steffen LM, Steffen Lm Fau - Johnson RK, Johnson Rk Fau - Reader D, Reader D Fau - Lichtenstein AH, et al. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. (1524-4539).
  50. Xu H, Staszewski L, Tang H, Adler E, Zoller M, Li X. Different functional roles of T1R subunits in the heteromeric taste receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(39):14258-63.
  51. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Effects of Diet Soda on Gut Hormones in Youths With Diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(5):959.
  52. Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of Diet Soda Before a Glucose Load Augments Glucagon-Like Peptide-1 Secretion. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2184.
  53. Temizkan S, Deyneli O, Yasar M, Arpa M, Gunes M, Yazici D, et al. Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *European Journal Of Clinical Nutrition.* 2014;69:162.
  54. 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.
  55. Preedy VR, Watson RR, Martin CRE. *Handbook of Behavior, Food and Nutrition.* Springer-Verlag New York; 2011. p. 2094.
  56. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *The Journal of clinical investigation.* 1998;101(3):515-20.
  57. Gutzwiller JP, Goke B Fau - Drewe J, Drewe J Fau - Hildebrand P, Hildebrand P Fau - Ketterer S, Ketterer S Fau - Handschin D, Handschin D Fau - Winterhalder R, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. (0017-5749).

58. Whitehouse CR, Boullata J Fau - McCauley LA, McCauley LA. The potential toxicity of artificial sweeteners. (0891-0162).
59. DeNoon D, MD CGM. Drink More Diet Soda, Gain More Weight? Overweight Risk Soars 41% with Each Daily Can of Diet Soft Drink. 2005.
60. Swithers SE, Davidson TL. A role for sweet taste: calorie predictive relations in energy regulation by rats. (0735-7044).
61. Hampton T. Sugar substitutes linked to weight gain. (1538-3598).
62. Pfeffer M, Ziesenitz SC, Siebert G. Acesulfame K, cyclamate and saccharin inhibit the anaerobic fermentation of glucose by intestinal bacteria. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*. 1985;24(4):231-5.
63. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda Alters Gut Microflora and Increases Intestinal P-Glycoprotein and Cytochrome P-450 in Male Rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2008;71(21):1415-29.
64. Palmnäs MSA, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, et al. Low-Dose Aspartame Consumption Differentially Affects Gut Microbiota-Host Metabolic Interactions in the Diet-Induced Obese Rat. *PLOS ONE*. 2014;9(10):e109841.
65. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota.
66. Rochon Pa Fau - Hoey J, Hoey J Fau - Chan A-W, Chan Aw Fau - Ferris LE, Ferris Le Fau - Lexchin J, Lexchin J Fau - Kalkar SR, Kalkar Sr Fau - Sekeres M, et al. Financial Conflicts of Interest Checklist 2010 for clinical research studies. (1911-2092).
67. Thompson DF. Understanding Financial Conflicts of Interest. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(8):573-6.
68. OPAS. Abordagem e gestão de conflitos de interesses no planejamento e execução de programas de nutrição no âmbito nacional. Relatório da consulta técnica realizada em Genebra, na Suíça, de 8 a 9 de outubro de 2015. Brasília 2018.
69. Rothman KJ. Conflict of interest. The new McCarthyism in science. (0098-7484).
70. Gomes FDS. Conflitos de interesse em alimentação e nutrição. *Cadernos de Saúde Pública*. 2015;31:2039-46.
71. Nestle M. Uma verdade indigesta: Como a indústria alimentícia manipula a ciência que comemos. 1º, editor. São Paulo, Brasil 2019. 368p p.
72. Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1894-900.
73. Chen L, Appel LJ Fau - Loria C, Loria C Fau - Lin P-H, Lin Ph Fau - Champagne CM, Champagne Cm Fau - Elmer PJ, Elmer Pj Fau - Ard JD, et al. Reduction in consumption of sugar-sweetened beverages is associated with weight loss: the PREMIER trial. *Am J Clin Nutr*. 2009(1938-3207).
74. Pan A, Malik VS, Hao T, Willett WC, Mozaffarian D, Hu FB. Changes in water and beverage intake and long-term weight changes: results from three prospective cohort studies. *International journal of obesity (2005)*. 2013;37(10):1378-85.
75. Fowler SP, Williams K, Hazuda HP. Diet soda intake is associated with long-term increases in waist circumference in a biethnic cohort of older adults: the San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(4):708-15.
76. Yarmolinsky J, Duncan BB, Chambless LE, Bensenor IM, Barreto SM, Goulart AC, et al. Artificially Sweetened Beverage Consumption Is Positively Associated with Newly Diagnosed Diabetes in Normal-Weight but Not in Overweight or Obese Brazilian Adults. *J Nutr*. 2016;146(2):290-7.

77. Chia CW, Shardell M, Tanaka T, Liu DD, Gravenstein KS, Simonsick EM, et al. Chronic Low-Calorie Sweetener Use and Risk of Abdominal Obesity among Older Adults: A Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167241.
78. Barrett P, Imamura F, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ, Forouhi NG. Sociodemographic, lifestyle and behavioural factors associated with consumption of sweetened beverages among adults in Cambridgeshire, UK: the Fenland Study. *Public Health Nutr*. 2017;20(15):2766-77.
79. Jin Y, Sylvetsky AC, Kandula N, Kanaya AM, Talegawkar SA. Prevalence of low-calorie sweetener intake in South Asian adults. *FASEB Journal*. 2017;31(1).
80. Kanders BS, Lavin Pt Fau - Kowalchuk MB, Kowalchuk Mb Fau - Greenberg I, Greenberg I Fau - Blackburn GL, Blackburn GL. An evaluation of the effect of aspartame on weight loss. *Appetite*. 1988(0195-6663):73-84.
81. Tordoff MG, Alleva AM. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1990;51(6):963-9.
82. Blackburn G, Kanders B, Lavin P, Keller S, Whatley J. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term control of body weight. *American journal of clinical nutrition*. 1997; 65(2):[409-18 pp.].
83. Raben A, Vasilaras TH, Christina Møller A, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: Different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;76(4):721-9.
84. Reid M, Hammersley R, Hill AJ, Skidmore P. Long-term dietary compensation for added sugar: Effects of supplementary sucrose drinks over a 4-week period. *British Journal of Nutrition*. 2007;97(1):193-203.
85. Reid M, Hammersley R, Duffy M. Effects of sucrose drinks on macronutrient intake, body weight, and mood state in overweight women over 4 weeks. *Appetite*. 2010;55(1):130-6.
86. Raben A, Moller B, Flint A, Vasilaras T, Moller A, Holst J, et al. Increased postprandial glycaemia, insulinemia, and lipidemia after 10 weeks' sucrose-rich diet compared to an artificially sweetened diet: a randomised controlled trial. *Food & nutrition research* 2011; 55.
87. Maersk M, Belza A, Holst J, Fenger-Gron M, Pedersen S, Astrup A, et al. Satiety scores and satiety hormone response after sucrose-sweetened soft drink compared with isocaloric semi-skimmed milk and with non-caloric soft drink: a controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 2012; 66(4):[523-9 pp.].
88. Sørensen L, Vasilaras T, Astrup A, Raben A. Sucrose compared with artificial sweeteners: a clinical intervention study of effects on energy intake, appetite, and energy expenditure after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *American journal of clinical nutrition* 2014; 100(1):[36-45 pp.].
89. Peters J, Beck J, Cardel M, Wyatt H, Foster G, Pan Z, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: a randomized clinical trial. *Obesity (silver spring, md)*2016; 24(2):[297-304 pp.].
90. Marisela Vazquez Duran M, Castillo Martinez L, Orea Tejada A, Tellez Olvera DA, Delgado Perez LG, Marquez Zepeda B, et al. Effect of decreasing the consumption of sweetened caloric and non-caloric beverages on weight, body composition and blood pressure in young adults. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013;20(1):S120.
91. *Appetite* [homepage na internet]. Editorial Board. [Acesso em: jan 2020] Disponível em: <https://www.journals.elsevier.com/appetite/editorial-board>

92. American Journal clinical nutrition [homepage na internet]. Conflict of interest Statements. 2020. [Acesso em: Jan de 2020].Disponível em: [https://academic.oup.com/ajcn/pages/coi\\_statements](https://academic.oup.com/ajcn/pages/coi_statements);
93. British journal of nutrition [homepage na internet]. Editorial Board [Acesso em: jan de 2020]. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/information/editorial-board>
94. Food and nutrition reseach [homepage na internet]. Editorial team [Acesso em: jan de 2020]. Disponível em: <https://foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/about/editorialTeam>
95. Obesity [homepage na internet] Conflict of interest disclosures [Acesso em: jan de 2020].Disponível em: [https://www.obesity.org/wp-content/uploads/2019/03/TOS\\_2019\\_Council\\_COI\\_Disclosures\\_03-08-19.pdf](https://www.obesity.org/wp-content/uploads/2019/03/TOS_2019_Council_COI_Disclosures_03-08-19.pdf)
96. Nutricion Hospitalaria [ homepage na internet]. Comité. [Acesso em: jan de 2020] Disponível em: <https://www.nutricionhospitalaria.org/comite>
97. Diabetes Care [homepage na internet]. The editors [Acesso em: jan de 2020] Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/editorial-board>
98. Nature [homepage na internet] About the editors [Acesso em: jan de 2020] Disponível em: <https://www.nature.com/ijo/editors>
99. TAGShn. Membership Disponível em: <https://www.americangeriatrics.org/about-usAcesso> em: janeiro de 2020 [
100. Nutrition [homepage na internet]. Conflict of interest[Acesso em: jan de 2020] Disponível em: <https://nutrition.org/publications/guidelines-and-policies/conflict-of-interest/>
101. Plos one [homepage na internet]. Editorial Board [Acesso em: jan de 2020] Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/static/editorial-board>
102. Public Health Nutrition [homepage na internet].Editorial board [Acesso em: jan de 2020] Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/information/editorial-board> [
103. Nutrition and Health [homepage na internet]. Editorial board [Acesso em: jan de 2020] Disponível em: <https://journals.sagepub.com/editorial-board/NAH>
104. Bruyère O, Ahmed SH, Atlan C, Belegaud J, Bortolotti M, Canivenc-Lavier MC, et al. Review of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners. Archives of Public Health. 2015;73(1).
105. Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2009;53:617-24.
106. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2014;100(3):765-77.
107. Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, Higgs S, Lluch A, Ness AR, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. (1476-5497).
108. Bero LA. Why the Cochrane risk of bias tool should include funding source as a standard item. Cochrane Database Syst Rev. 2013(12):Ed000075.
109. Serôdio PM, McKee M, Stuckler D. Coca-Cola - a model of transparency in research partnerships? A network analysis of Coca-Cola's research funding (2008-2016). Public health nutrition. 2018;21(9):1594-607.
110. Instituto de Defesa do Consumidor (IDEC).[homepage na internet] De olho nos adoçantes 2015 [Acesso em mar 2020] Disponível em: <https://idec.org.br/em-acao/revista/risco-zero/materia/de-olho-nos-adocantes>.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A

#### FORMULÁRIO DE ESTRATÉGIA PICO, BUSCA BIBLIOGRÁFICA, REVISÃO DE LITERATURA E REVISÃO SISTEMÁTICA

Bases de dados consultadas		
Bases de dados	Estratégias	Total recuperados
<b>PORTAL DA BVS</b>	(tw:(Peso OR corporal)) AND (tw:(Perda OR redução OR manutenção OR diminuição OR controle OR ganho OR mudança OR mudanças OR "Impedância Elétrica" OR "Impedância Bioelétrica" OR "Resistência Elétrica" OR Impedância OR "Resistência Ôhmica" OR "Absorciometria de Fóton" OR "Absorciometria de Raios X" OR "Absorciometria de Fóton Duplo" OR "Fotodensitometria de Raios X" OR "Fotodensitometria por Raios X" OR "Absorciometria de Fótons" OR "Fóton-Absorciometria" OR "Absorciometria de Fóton Único" OR "Absorciometria de Feixe Único de Energia" OR "Absorciometria por Raios X" OR DEXA )) AND (tw:(Índice OR razão OR proporção OR taxa OR porcentagem OR fmi OR ffm OR "dobra de pele" OR "dobras de pele")) AND (tw:(Espessura OR grossura OR densidade OR medida OR escala OR teste)) AND (tw:(Artificial* OR intens* OR alta intens* OR "não calórico" OR "baixa energia" OR "baixa caloria" OR diet* OR adocantes OR adocante)) AND (tw:(adoc* OR "sem acucar" OR "acucar reduzido" OR "redução de açúcar")) AND (tw:(Produtos OR comida OR bebidas OR soda OR "Agentes edulcorantes" OR stevia OR "Adoçantes não Calóricos" OR Ciclamatos OR "Ácido Ciclâmico" OR Aspartame OR Aspartamo OR "Aspartilfenilalanina Metil Éster" OR "glicosídeos de esteviol" OR sacarina OR sucralose OR neotame OR acetosulfame OR acetosulfam OR acesulfam OR alitame OR triclorossacarose OR Advantame OR Monk fruit OR "fruta do monge" OR "Siraitia grosvenorii Swingle" OR "Luo Han Guo" OR dulcin OR rebaudioside OR "Neohesperidina dihidrochalcona" OR "proteína de sabor adocicado" OR taumatina OR "substituto do açúcar")) AND (tw:( "estudos retrospectivos" OR "estudos prospectivos" OR "estudos longitudinais" OR "estudos observacionais" OR "estudos de coorte" OR "estudos de caso controle" OR "estudos comparativos" OR "estudos epidemiológicos"))	5
<b>PUBMED</b>	(((((artificial*[tiab] OR intens*[tiab] OR high intens*[tiab] OR non calori*[tiab] OR low energ*[tiab] OR low calori*[tiab] OR diet*[tiab] OR tabletop[tiab] OR table top[tiab] OR glycyrrhizin[tiab]) AND sweeten*[tiab]) OR ((sugar free[tiab] OR reduced sugar*[tiab]) AND (product*[tiab] OR food*[tiab] OR beverag*[tiab] OR soda[tiab] OR drink*[tiab])) OR Sweetening Agents[mh] OR Non-Nutritive Sweeteners[mh] OR Stevia[mh] OR Non Nutritive Sweeten*[tiab] OR stevia[tiab] OR steviol glycosides[tiab] OR Saccharin[mh] OR	1027

	<p>Saccharin[tiab] OR Cyclamates[mh] OR Cyclamates[tiab] OR sucralose[tiab] OR neotame[nm] OR neotame[tiab] OR aspartame[mh] OR aspartame[tiab] OR acetosulfame[nm] OR acetosulfam*[tiab] OR acesulfam*[tiab] OR alitame[nm] OR alitame[tiab] OR trichlorosucrose[nm] OR trichlorosucrose[tiab] OR Advantame[tiab] OR Siraitia grosvenorii Swingle[tiab] OR Luo Han Guo [tiab] OR Monk fruit[tiab] OR dulcin[tiab] OR rebaudioside[tiab] OR Neohesperidin dihydrochalcone[tiab] OR sweet-tasting protein[tiab] OR thaumatin[tiab] OR sugar replacer*[tiab] OR sugar substitute*[tiab]) AND (((weight[tiab] OR body*[tiab]) AND (cyc*[tiab] OR reduc*[tiab] OR los*[tiab] OR maint*[tiab] OR decreas*[tiab] OR control*[tiab] OR gain*[tiab] OR chang*[tiab] OR increas*[tiab])) OR Electric Impedance[mh] OR Electric Impedance[tiab] OR bioelectric Impedance[tiab] OR Impedance[tiab] OR Electric resistance[tiab] OR bioelectric resistance[tiab] OR bioimpedance[tiab] OR Absorptiometry, Photon[mh] OR Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan[tiab] OR DEXA[tiab] OR near infrared interactance[tiab] OR NIR[tiab] OR sagittal abdominal diameter*[tiab] OR "Body Weight"[mh] OR "Body Weight Maintenance"[mh] OR "Body Weight Changes"[mh] OR Body Weight[tiab] OR obesity[mh] OR Adiposity[mh] OR Body Mass Index[mh] OR Waist-Hip Ratio[mh] OR Waist Circumference[mh] OR Overweight[mh] OR Abdominal Fat[mh] OR Adipose Tissue[mh] OR Body Composition[mh] OR Skinfold Thickness[mh] OR ((benn*[tiab] OR rohrer*[tiab] OR ponderal[tiab] OR corpulence[tiab] OR obes*[tiab] OR Adipos*[tiab] OR BMI[tiab] OR quetelet[tiab] OR Body Mass[tiab] OR Waist-Hip[tiab] OR Waist Circumference[tiab] OR lean body mass[tiab] OR body fat[tiab] OR corpulen*[tiab] OR Overweight[tiab] OR Over weight[tiab] OR fat[tiab] OR fatness[tiab] OR fat mass[tiab]) AND (index*[tiab] OR indice*[tiab] OR ratio[tiab] OR percentage[tiab])) OR fmi[tiab] OR ffm[tiab] OR ((skin fold[tiab] OR skinfold[tiab]) AND (thickness*[tiab] OR test*[tiab] OR measure*[tiab] OR ratio*[tiab]))) AND (retrospective stud*[tw] OR prospective stud*[tw] OR longitudinal stud*[tw] OR observational stud*[tw] OR follow up stud*[tw] OR cohort analy*[tw] OR cohort stud*[tw] OR case control stud*[tw] OR Comparative Study[pt] OR "Epidemiologic Studies"[mh] OR "Case-Control Studies"[mh] OR "Cohort Studies"[mh]) NOT systematic[sb]) NOT randomized controlled trial[pt] AND (hasabstract[text] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))</p>	
<p><b>EMBASE</b></p>	<p>((('sweetening agent'/exp OR 'artificial sweetener':ti,ab OR 'artificial sweetening':ti,ab OR 'artificial sweetening agent':ti,ab OR 'sweetening agent':ti,ab OR 'sweetening agents':ti,ab OR sweeten*:ti,ab OR 'non caloric sweeten*':ti,ab OR 'low caloric sweeten*':ti,ab OR 'tabletop sweeten*':ti,ab OR 'table top sweeten*':ti,ab OR 'high intensity sweeten*':ti,ab OR 'intensity</p>	<p><b>686</b></p>

	<p>sweeten*:ti,ab OR 'glycyrrhizic acid'/exp OR 'glycyrrhizic acid':ti,ab OR 'glycyrrhizine':ti,ab OR 'glycyrrhizinic acid':ti,ab OR 'glycyrrhizin':ti,ab OR 'sugar free product*':ti,ab OR 'reduced sugar product*':ti,ab OR 'sugar free food*':ti,ab OR 'reduced sugar food*':ti,ab OR 'sugar free beverage*':ti,ab OR 'reduced sugar beverage*':ti,ab OR 'sugar free soft drink*':ti,ab OR 'sugar free soda':ti,ab OR 'reduced sugar drink*':ti,ab OR 'reduced sugar soda':ti,ab OR 'nonnutritive sweetener'/exp OR 'non nutritive sweetener':ti,ab OR 'non nutritive sweeteners':ti,ab OR 'non-nutritive sweetener':ti,ab OR 'non-nutritive sweeteners':ti,ab OR 'nonnutritive sweetener':ti,ab OR 'nonnutritive sweeteners':ti,ab OR 'stevia'/exp OR 'stevia':ti,ab OR 'steviol glycosides':ti,ab OR 'saccharin'/exp OR 'saccharin':ti,ab OR 'saccharine':ti,ab OR 'cyclamate sodium'/exp OR 'cyclamate':ti,ab OR 'cyclamate sodium':ti,ab OR 'cyclamates':ti,ab OR 'sodium cyclamate':ti,ab OR 'sucralose'/exp OR 'sucralose':ti,ab OR 'neotame'/exp OR 'neotame':ti,ab OR 'aspartame'/exp OR 'aspartame':ti,ab OR acetosulfame:ti,ab OR alitame:ti,ab OR trichlorosucrose:ti,ab OR advantame:ti,ab OR 'siraitia grosvenorii swingle':ti,ab OR 'luo han guo':ti,ab OR 'monk fruit':ti,ab OR dulcin:ti,ab OR rebaudioside:ti,ab OR 'neohesperidin dihydrochalcone':ti,ab OR 'thaumatin'/exp OR 'thaumatin':ti,ab OR 'sugar replacer*':ti,ab OR 'sugar substitute*':ti,ab) AND (('weight':ti,ab OR body*:ti,ab) AND (cyc*:ti,ab OR reduc*:ti,ab OR los*:ti,ab OR maint*:ti,ab OR decreas*:ti,ab OR control*:ti,ab OR gain*:ti,ab OR chang*:ti,ab OR increas*:ti,ab)) OR 'Electric Impedance'/exp OR 'Electric Impedance':ti,ab OR 'bioelectric Impedance':ti,ab OR 'Impedance':ti,ab OR 'Electric resistance':ti,ab OR 'bioelectric resistance':ti,ab OR 'bioimpedance':ti,ab OR 'Absorptiometry, Photon'/exp OR 'Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan':ti,ab OR 'DEXA':ti,ab OR 'near infrared interactance':ti,ab OR 'NIR':ti,ab OR sagittal abdominal diameter*:ti,ab OR 'Body Weight'/exp OR 'Body Weight Maintenance'/exp OR 'Body Weight Changes'/exp OR 'Body Weight':ti,ab OR 'obesity'/exp OR 'Adiposity'/exp OR 'Body Mass Index'/exp OR 'Waist-Hip Ratio'/exp OR 'Waist Circumference'/exp OR 'Overweight'/exp OR 'Abdominal Fat'/exp OR 'Adipose Tissue'/exp OR 'Body Composition'/exp OR 'Skinfold Thickness'/exp OR ((benn*:ti,ab OR rohrer*:ti,ab OR 'ponderal':ti,ab OR 'corpulence':ti,ab OR obes*:ti,ab OR Adipos*:ti,ab OR 'BMI':ti,ab OR 'quetelet':ti,ab OR 'Body Mass':ti,ab OR 'Waist-</p>	
--	--	--

	<p>Hip':ti,ab OR 'Waist Circumference':ti,ab OR 'lean body mass':ti,ab OR 'body fat':ti,ab OR corpulen*:ti,ab OR 'Overweight':ti,ab OR 'Over weight':ti,ab OR 'fat':ti,ab OR 'fatness':ti,ab OR 'fat mass':ti,ab) AND (index*:ti,ab OR indice*:ti,ab OR 'ratio':ti,ab OR 'percentage':ti,ab)) OR 'fmi':ti,ab OR 'ffmi':ti,ab OR (('skin fold':ti,ab OR 'skinfold':ti,ab) AND (thickness*:ti,ab OR test*:ti,ab OR measure*:ti,ab OR ratio*:ti,ab)))) AND ('retrospective study'/exp OR 'retrospective design':ti,ab OR 'retrospective panel studies':ti,ab OR 'retrospective panel study':ti,ab OR 'retrospective studies':ti,ab OR 'retrospective study':ti,ab OR 'study, retrospective':ti,ab OR 'prospective study'/exp OR 'prospective method':ti,ab OR 'prospective studies':ti,ab OR 'prospective study':ti,ab OR 'study, prospective':ti,ab OR 'longitudinal study'/exp OR 'longitudinal evaluation':ti,ab OR 'longitudinal studies':ti,ab OR 'longitudinal study':ti,ab OR 'observational study'/exp OR 'non experimental studies':ti,ab OR 'non experimental study':ti,ab OR 'nonexperimental studies':ti,ab OR 'nonexperimental study':ti,ab OR 'observation studies':ti,ab OR 'observation study':ti,ab OR 'observational studies':ti,ab OR 'observational studies as topic':ti,ab OR 'observational study':ti,ab OR 'observational study as topic':ti,ab OR 'follow up'/exp OR 'follow up':ti,ab OR 'follow up study':ti,ab OR 'follow-up studies':ti,ab OR 'followup':ti,ab OR 'lost to follow up':ti,ab OR 'lost to follow-up':ti,ab OR 'cohort analysis'/exp OR 'analysis, cohort':ti,ab OR 'cohort analysis':ti,ab OR 'cohort study':ti,ab OR 'cohort studies':ti,ab OR 'case control study'/exp OR 'case control study':ti,ab OR 'case-control studies':ti,ab OR 'case-control study':ti,ab OR 'control study, case':ti,ab OR 'matched case control studies':ti,ab OR 'matched case control study':ti,ab OR 'comparative study'/exp OR 'comparative studies':ti,ab OR 'comparative study':ti,ab OR 'epidemiology'/exp OR 'epidemiologic research design':ti,ab OR 'epidemiologic studies':ti,ab OR 'epidemiology':ti,ab OR 'epidemiologic study characteristics as topic':ti,ab)) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de)</p>	
<b>COCHRANE</b>	'Sweetening Agent* OR Non-Nutritive Sweetener* OR Stevia OR STEVIOL GLYCOSIDES OR Saccharin OR Cyclamates OR sucralose OR neotame OR aspartame OR acetosulfame OR	<b>43</b>

	<p>"acesulfam k" OR acesulfame-k OR Erythritol OR sugar replacer* OR sugar substitute* OR low energy sweetener* OR low-calorie sweetener* OR advantame OR "sweet-tasting protein" OR thaumatin in Title Abstract Keyword AND (body OR weight OR Mass) AND (fat OR composit* OR cyc* OR reduc* OR los* OR maint* OR decreas* OR watch* OR control* OR gain* OR los* OR change* OR increas* OR reduc*) in Title Abstract Keyword AND "body weight" OR "energy intake" OR "energy metabolism" OR obes* in Title Abstract Keyword AND "follow up" OR "comparative study" OR retrospective OR prospective OR longitudinal OR "observational study" OR "follow up" OR cohort OR "case control" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)</p>	
<b>SCOPUS</b>	<p>(( TITLE-ABS-KEY ( weight OR body* ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( cyc* OR reduc* OR los* OR maint* OR decreas* OR control* OR gain* OR chang* OR increas* OR "Electric Impedance" OR "Electric Impedance" OR "bioelectric Impedance" OR impedance OR "Electric resistance" OR "bioelectric resistance" OR "bioimpedance" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Absorptiometry Photon" OR "Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan" OR dexa OR "near infrared interactance" OR nir OR sagittal AND abdominal AND diameter* OR "Body Weight" OR "Body Weight Maintenance" OR "Body Weight Changes" ) OR TITLE-ABS-KEY ( obesity OR adiposity OR "Body Mass Index" OR "Waist-Hip Ratio" OR "Waist Circumference" OR overweight OR "Abdominal Fat" OR "Adipose Tissue" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Body Composition" OR "Skinfold Thickness" OR benn* OR rohrer* OR ponderal OR corpulence OR obes* OR adipos* OR bmi OR quetelet OR "Body Mass" OR "Waist-Hip" OR "Waist Circumference" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "lean body mass" OR "body fat" OR corpulen* OR "Over weight" OR fat OR fatness OR "fat mass" ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( artificial* OR intens* OR high AND intens* OR non AND calori* OR low AND energ* OR low AND calori* OR diet* OR tabletop OR table AND top ) OR TITLE-ABS-KEY ( glycyrrhizin OR sweeten* OR sugar AND free OR reduced AND sugar* ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( product* OR food* OR beverag* OR soda OR drink* OR "Sweetening Agents" OR "Non-Nutritive Sweeteners" OR stevia OR non AND nutritive AND sweeten* OR stevia OR "steviol glycosides" ) OR TITLE-ABS-KEY ( saccharin OR saccharin OR cyclamates OR sucralose OR neotame OR aspartame OR acetosulfame OR acesulfam OR alitame OR trichlorosucrose ) OR TITLE-ABS-KEY ( advantame OR "Siraitia grosvenorii Swingle" OR "Luo Han Guo" OR "Monk fruit" OR dulcin OR rebaudioside OR "Neohesperidin dihydrochalcone" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "sweet-tasting protein" OR thaumatin OR sugar AND replacer* OR sugar AND substitute* ) ) ) ) AND NOT ( TITLE-ABS-KEY ( systematic OR "randomized controlled trial" ) ) )</p>	<b>215</b>



