

Revisão Rápida



Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Quais são os riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana?

07 de julho de 2022

Preparada para:

Departamento de Promoção da Saúde
(DEPROS/SAPS/MS), Brasília, DF

Preparada por:

Fiocruz Brasília, Brasília, DF
Instituto de Saúde de São Paulo, São Paulo, SP

Elaboração:

Emanuely Camargo Tafarello, Jessica De Lucca Da Silva, Lincoln Moreira de Jesus Menezes, Fernando Meirinho Domene, Jaqueline Dourado Lins, Jéssica Cumpian Silva, Lumi Shine, Maiara Pereira Leite, Arthur Mota, Roberta Crevelário de Melo, Letícia Aparecida Lopes Bezerra da Silva, Tereza Setsuko Toma

Coordenação: Jorge Otávio Maia Barreto

Sumário

1. Contexto	3
2. Pergunta de pesquisa	5
3. Métodos	5
3.1 Critérios de inclusão e exclusão	5
3.2 Bases de dados e estratégias de busca	5
3.3 Seleção de evidências	6
3.4 Extração e análise dos dados	6
3.5 Avaliação da qualidade das evidências	6
3.6 Atalhos para a revisão rápida	6
4. Evidências	6
5. Síntese das evidências	7
5.1 Qualidade metodológica das revisões sistemáticas	7
5.2 Contexto de realização dos estudos primários	8
5.3 População analisada nas revisões sistemáticas	9
5.4 Conflito de interesses nas revisões sistemáticas	9
5.5 Desfechos analisados nas revisões sistemáticas	9
5.6 Eventos cardiovasculares e fatores de risco cardiovascular	17
5.7 Peso corporal e outras medidas antropométricas	21
5.8 Neoplasias	23
5.9 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	26
5.10 Período gestacional	27
5.11 Doença renal	29
5.12 Mortalidade por todas as causas	30
5.13 Depressão ou alterações cognitivas	31
5.14 Doença hepática	32
5.15 Eventos gastrointestinais	32
5.16 Infertilidade masculina	33
6. Eventos adversos	33
7. Considerações finais	33
8. Referências	36
Apêndices	41



Publicado nos termos da Licença Creative Commons 4.0 Internacional. Esta publicação foi desenvolvida pela Fiocruz Brasília, no âmbito do projeto "Fortalecendo a Tradução do Conhecimento para a Promoção da Saúde: revisões rápidas e mapas de evidências", financiado pela Carta Acordo SCON2020-00188/2020, firmada com a

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS Brasil), sob demanda do Departamento de Promoção da Saúde da Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde (DEPROS/SAPS/MS). Coordenação geral: **Jorge Otávio Maia Barreto**

Resumo executivo

Contexto

A busca por alternativas para a substituição do açúcar para atender a diferentes necessidades consolidou o uso de edulcorantes nas formulações alimentares a partir dos anos 1980. Os edulcorantes, popularmente chamados de adoçantes, são substâncias orgânicas naturais ou sintetizadas em laboratório. O consumo de alimentos e bebidas contendo essas substâncias tem sido associado a problemas de saúde em determinadas populações.

Pergunta

Quais são os riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana?

Métodos

Após realização de protocolo de pesquisa, quatro bases da literatura eletrônica foram buscadas em maio de 2022, para identificar estudos que abordassem possíveis riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana. Utilizando atalhos de revisão rápida, foram realizadas seleção de revisões sistemáticas (RS), extração de dados e avaliação da qualidade metodológica com a ferramenta AMSTAR 2.

Resultados

De 707 registros identificados nas bases de dados, 29 RS foram incluídas após processo de triagem e elegibilidade. As RS foram consideradas de confiança criticamente baixa (93,1%) e baixa (6,9%). Os desfechos analisados nos estudos se referem a eventos cardiovasculares (11 RS), peso corporal e outras medidas antropométricas (7 RS), neoplasias (7 RS), diabetes mellitus tipo 2 (5 RS), período gestacional (3 RS), doença renal (3 RS), mortalidade (2 RS), depressão ou alterações cognitivas (1 RS), doença hepática (1 RS), eventos gastrointestinais (1 RS), infertilidade masculina (1 RS). Uma RS também apresentou informações sobre eventos adversos.

A maioria dos resultados indica que o consumo de edulcorantes e bebidas adoçadas artificialmente aumentou o risco de hipertensão arterial, diabetes, eventos cardiovasculares, como acidente vascular cerebral; mostrou-se associado a ganho de peso, aumento de outras medidas antropométricas e obesidade. O consumo de bebidas adoçadas artificialmente durante a gestação apresentou associação com parto prematuro, ganho de peso da gestante e do recém-nascido, além de possível risco para desenvolvimento de asma em crianças. A maioria dos resultados relacionados aos adoçantes artificiais e bebidas adoçadas artificialmente e bebidas dietéticas contendo adoçantes artificiais mostraram não haver uma associação com risco de cânceres. Observou-se associação com alguns tipos de câncer, porém se referem a poucos estudos de coorte ou caso-controle. Poucos estudos também apontam possível risco do consumo de bebidas adoçadas artificialmente para doença renal crônica e mortalidade por todas as causas, depressão e alterações hormonais e da microbiota intestinal com adoçantes artificiais. Não se constatou associação com infertilidade masculina e o consumo de ciclamato.

Considerações finais

Em síntese, os resultados mais consistentes quanto ao risco do consumo de edulcorantes referem-se a eventos cardiovasculares, diabetes e parto prematuro, condições para as quais os estudos apontam inclusive uma relação dose-resposta. Além das lacunas do conhecimento, é importante considerar as falhas metodológicas da maioria das RS.

1. Contexto

O Guia Alimentar para a População Brasileira (Brasil, 2014), documento oficial do Ministério da Saúde que define as diretrizes para uma alimentação adequada e saudável, traz como regra de ouro “prefira sempre alimentos in natura ou minimamente processados e preparações culinárias a alimentos ultraprocessados”. Alimentos ultraprocessados são aqueles produzidos em fábricas, com uma série de processos e substâncias químicas exclusivamente industriais, contendo pouco ou nenhum alimento inteiro. Alimentos ultraprocessados são ricos em açúcar, gordura, sódio ou presença de edulcorantes. São exclusivos dos ultraprocessados a presença de substâncias alimentares de nenhum ou raro uso culinário (açúcar invertido, frutose, xarope de milho, glúten, fibra solúvel ou insolúvel, maltodextrina, proteína isolada de soja, óleo interesterificado) e ou de aditivos cosméticos alimentares (corantes, aromatizantes, realçadores de sabor, emulsificantes, espessantes, adoçantes)¹.

A busca por alternativas para a substituição do açúcar (sacarose, frutose e glicose), em resposta a diferentes necessidades, como por exemplo, diabetes, hipertensão ou obesidade, consolidou o uso dos edulcorantes nas formulações alimentares a partir dos anos 1980². Os edulcorantes, popularmente chamados de adoçantes, são substâncias orgânicas naturais ou sintetizadas em laboratório³, não necessariamente energéticas, e com poder adoçante muito superior ao da sacarose².

No Brasil, essas substâncias têm seu uso restrito aos alimentos em que se faz necessária a substituição parcial ou total do açúcar. Os edulcorantes aprovados em nosso país são apenas aqueles citados nas seguintes Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa): RDC nº 18/2008, RDC nº 160/2017 e RDC nº 239/2018, que também listam seus limites de uso estabelecidos para cada caso. Quando há interesse em incluir ou aumentar a quantidade de edulcorantes nos alimentos é necessária uma autorização da Anvisa⁵.

Apesar de haver um relativo grau de segurança na utilização dessas substâncias, o consumo de alimentos e bebidas contendo edulcorantes vem sendo associado a alguns problemas de saúde, como as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), em determinadas populações. Por exemplo, em mulheres grávidas o consumo diário de refrigerantes adoçados artificialmente pode estar associado ao parto prematuro e diagnóstico de asma em seus filhos de até 7 anos de idade⁶. Apesar de instituições como o *Cancer Research* do Reino Unido e o *National Cancer Institute* dos Estados Unidos indicarem que adoçantes não causam câncer, estudos de coortes apontam possível risco de câncer especialmente para aspartame e acesulfame-K⁷. Questionamentos sobre a relação entre adoçantes artificiais e a estimulação de apetite são inconsistentes, assim como evidências sobre o risco cardiovascular⁸ alterações na microbiota intestinal e ganho de peso⁹.

Em 2016, o Conselho Federal de Nutricionistas divulgou uma Recomendação (CFN nº

3/2016) sobre a sucralose, afirmando que ainda não há evidências que confirmem alguns questionamentos sobre malefícios causados por essa substância, como o aumento da secreção de insulina e alterações na tireoide, mostrando a necessidade de mais investigações científicas acerca do uso de edulcorantes¹⁰.

2. Pergunta de pesquisa

Quais são os riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana?

Quadro 1. Acrônimo PECOS de acordo com a pergunta de interesse.

P- População	População segundo os ciclos e evento de vida (crianças, adolescentes, adultos, idosos e gestantes)
E- Exposição	Pessoas expostas ao consumo de edulcorantes
C- Comparador	Pessoas não expostas ao consumo de edulcorantes
O- <i>Outcomes</i> (desfechos)	Riscos e desfechos à saúde humana, como sobrepeso, obesidade, doenças cardiovasculares, alterações de microbiota, diminuição do cordão umbilical, retardo do crescimento fetal, baixo peso ao nascer, enxaqueca, alterações de humor, Alzheimer, depressão, agressividade e ideação suicida, câncer, doenças crônicas etc.
S- <i>Study design</i> (delineamento)	Revisão sistemática

3. Métodos

Um protocolo de pesquisa foi elaborado previamente e submetido ao Departamento de Promoção da Saúde (DEPROS/SAPS/MS).

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas revisões sistemáticas (RS) de estudos quantitativos e qualitativos, com ou sem metanálises, publicadas em inglês, espanhol e português, que descreveram os riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana. Não houve restrição em relação ao ano de publicação. Foram excluídos estudos com outros desenhos ou publicações em idiomas diferentes dos citados.

3.2 Bases de dados e estratégias de busca

Foram realizadas buscas nas bases indexadas PubMed, Embase, LILACS (Literatura Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) via Portal Regional da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e Epistemonikos nos dias 17 e 18 de maio de 2022. As estratégias de busca foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave, estruturadas a partir do acrônimo PECOS, usando os termos MeSH no PubMed (e seus *Entry terms*) e DeCS na LILACS. Em seguida, a estratégia foi adaptada para as demais bases. O Apêndice 1 apresenta os termos e resultados das estratégias de busca.

3.3 Seleção de evidências

O processo de seleção dos estudos foi realizado por meio do aplicativo para gerenciamento bibliográfico Rayyan QCR1¹¹. Os títulos e resumos foram lidos por dois revisores, de forma independente, e as discordâncias resolvidas por consenso ou por uma terceira revisora. Os estudos elegíveis foram lidos na íntegra.

3.4 Extração e análise dos dados

Foram extraídos, em planilha eletrônica, dados relacionados à autoria, ano, objetivo do estudo, características da população e amostra, métodos utilizados, principais resultados, limitações do estudo, conclusões, conflitos de interesses e qualidade metodológica.

3.5 Avaliação da qualidade das evidências

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada com a ferramenta AMSTAR 2 – *Assessment of Multiple Systematic Reviews*¹². Para determinar a confiança global nos resultados das revisões sistemáticas, os domínios avaliados como “parcialmente sim” foram considerados como se representassem uma falha/fraqueza completa (i.e., avaliados como “não”). Os domínios utilizados como críticos foram aqueles determinados pelos autores no artigo original, com classificação da confiança nos resultados das revisões em alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

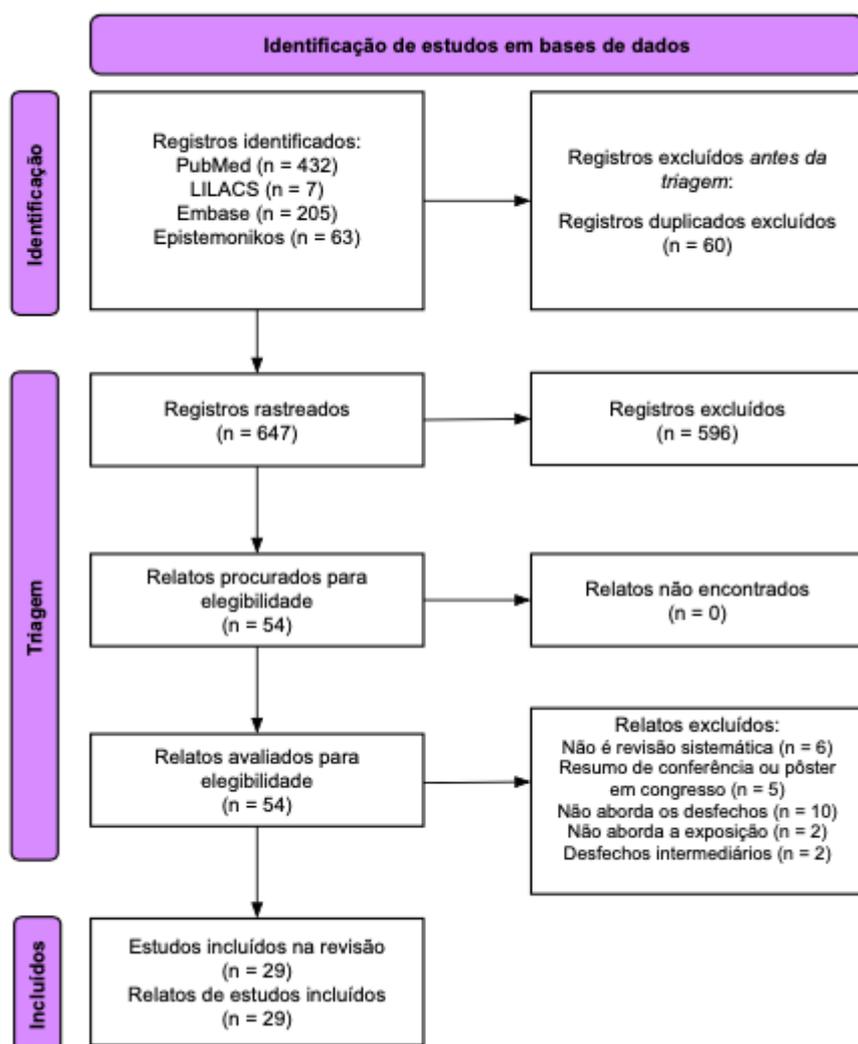
3.6 Atalhos para a revisão rápida

Por se tratar de uma revisão rápida produzida em 30 dias, apenas o processo de seleção de títulos e resumos foi realizado em duplicidade e de forma independente¹³.

4. Evidências

A busca resultou em 707 registros recuperados nas bases de dados e nos repositórios, dos quais 54 relatos elegíveis foram lidos na íntegra. Vinte e nove RS^{6,14-41} foram incluídas nesta revisão (Figura 1). Os estudos elegíveis excluídos e os motivos de exclusão são apresentados no Apêndice 2.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos primários.



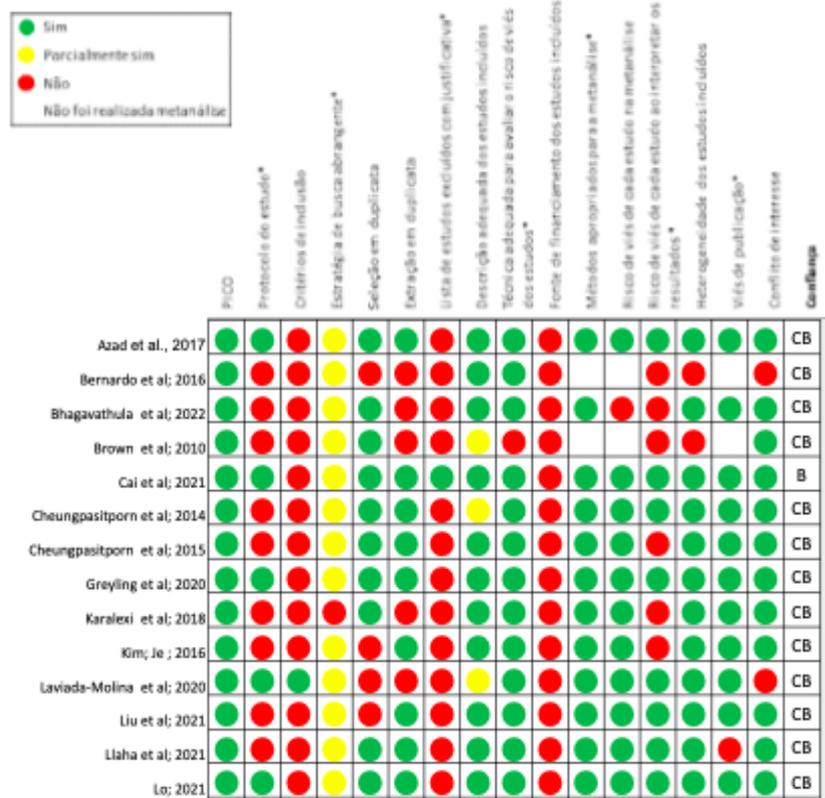
Fonte: Elaboração própria, adaptada da recomendação PRISMA 2020⁴². Tradução livre dos autores.

5. Síntese das evidências

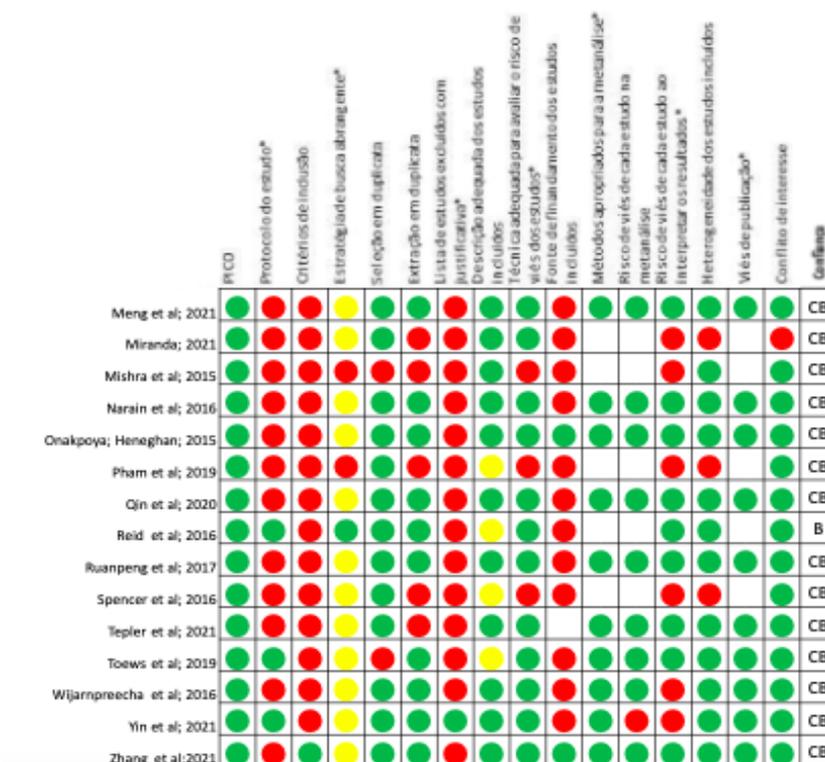
As 29 revisões sistemáticas incluídas utilizaram estudos observacionais (coortes, casos-controle, transversais), ensaios paralelos, ensaios cruzados, estudos controlados não randomizados e ensaios clínicos randomizados para investigar possíveis riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana. As características gerais das RS são apresentadas no Apêndice 3.

5.1 Qualidade metodológica das revisões sistemáticas

As revisões sistemáticas foram classificadas como de confiança criticamente baixa (93,1%) ou baixa (6,9%).



(Continuação)



Fonte: Elaboração própria. Nota: CB: criticamente baixa B: baixa

5.2 Contexto de realização dos estudos primários

Os estudos primários incluídos nas RS foram conduzidos principalmente nos Estados Unidos da América (68,9%)^{14,15,17,18,19,20,21,22,25,26,27,28,29,30,31,35,37,39,40,41}, Reino Unido

(24,1%)^{14,17,20,21,24,25,27,28} e Austrália (20,6%)^{14,20,25,28,35,37}. Os demais foram realizados na Alemanha²⁸, Argentina^{24,29,32}, Brasil^{28,31}, Canadá^{17,24,25,28}, China³¹, Cingapura^{15,27,30}, Cuba²⁵, Dinamarca^{14,17,20,31}, Egito²⁵, Espanha^{14,22,25,28,35}, Finlândia²⁷, França^{14,20,24,27}, Gana²⁸, Holanda^{28,34}, Índia^{20,25}, Irã^{26,35}, Itália^{24,25,29,37}, Japão^{14,24,27,30}, Líbano²⁰, México²⁷, Noruega^{17,28}, Nova Zelândia²⁸, Paquistão²⁰, Paraguai³¹, Polônia²⁵, Suécia^{15,27,30,37}, Suíça²⁰, Sudão²⁵, Tailândia²⁷, Turquia²⁰ e África do Sul³⁴.

Sete RS não apresentaram essa informação^{6,16,23,32,33,36,38}.

5.3 População analisada nas revisões sistemáticas

As RS incluíram participantes adultos^{15,17,19,20,26,28,33,35,37}, crianças³⁴, idosos⁴¹; crianças e adolescentes^{16,21}, crianças e adultos⁶; adultos e idosos^{22,25,27,30,31,32,40}; crianças, adolescentes e adultos²³. Sete RS não apresentaram essa informação^{14,18,24,29,36,38,39}.

Os participantes analisados nas RS foram mulheres grávidas^{6,17}, pacientes com câncer³⁷, pacientes com risco de doenças renal crônica¹⁸, pacientes com insuficiência autonômica crônica ou pessoas com hipotensão ortostática³² e crianças com desnutrição ou com excesso de peso³⁴. Quatro RS incluíram participantes com todas as categorias de índice de massa corporal (IMC), diagnosticadas ou com risco de diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, ou hipertensão arterial^{19,23,31,33}.

A amostra dos estudos primários incluídos nas RS variou de 41³² a 4.458.056 participantes²⁵ e a idade da população estudada variou de crianças de 0 anos¹⁶ a idosos de 97 anos²⁵.

5.4 Conflito de interesses nas revisões sistemáticas

Em 21 RS, os autores declararam não possuir conflitos de interesse^{15,16,17,18,19,21,22,24,25,26,27,30,32,33,34,35,36,37,39,40,41}, e quatro não apresentaram essa informação^{6,23,28,29}. Uma RS foi realizada por autor funcionário com apoio financeiro da empresa Unilever²⁰, evidenciando potencial conflito de interesse. Em 3 RS, os autores declararam financiamento para algum dos autores ou todo o grupo: honorário da Meditronic (empresa de tecnologia médica) como palestrante¹⁴, pagamento pela realização de cursos educacionais na Universidade de Oxford, por ensino e treinamentos externos na Universidade de Oxford, Serviços de consultoria ISIS e royalties por livros³¹ e apoio da Organização Mundial da Saúde³⁸.

5.5 Desfechos analisados nas revisões sistemáticas

Os desfechos foram agrupados nas seguintes categorias e são apresentados - em quadros separados por edulcorantes/adoçantes não nutritivos ou bebidas adoçadas artificialmente - em ordem decrescente de frequência com que foram abordados: eventos cardiovasculares e fatores de risco cardiovascular (11 RS)^{14,15,19,22,27,30,31,32,33,38,39}, peso corporal e outras medidas antropométricas (7 RS)^{14,16,21,23,33,34,35}, neoplasias (7 RS)^{6,23,25,29,37,38,41}, diabetes mellitus tipo 2 (5 RS)^{6,14,20,27,33}, período gestacional (3 RS)^{6,17,28}, doença renal (3 RS)^{18,26,38}, mortalidade (2 RS)^{27,33}, depressão ou alterações cognitivas (1 RS)³⁸, doença hepática

(1 RS)³⁹, eventos gastrointestinais (1 RS)³⁶, infertilidade masculina (1 RS)⁶. Uma RS também apresentou informações sobre eventos adversos³¹ relacionados ao consumo de edulcorantes.

No Quadro 2 é apresentado um resumo dos resultados sobre riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana. A direção da associação é representada da seguinte forma: (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos.

Em seguida, os resultados são apresentados com maior detalhamento de acordo com as condições de saúde estudadas e eventos adversos nos Quadros 3 a 14.

Quadro 2. Resumo dos riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana.

Autor (ano)	População da RS	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Desfecho (riscos)
Eventos cardiovasculares e fatores de risco cardiovascular				
Azad et al; 2017 ¹⁴	Participantes obesos, sobrepeso/hipertensos. Faixa etária: não informado.	Adoçantes não nutritivos	(+)	Hipertensão.
			(+)	Acidente vascular cerebral.
			(+)	Eventos cardiovasculares.
			(0)	Doença coronariana.
Bhagavathula et al; 2022 ¹⁵	Pessoas saudáveis (predominância do sexo feminino do que masculino, com uma coorte exclusivamente feminina). Faixa etária: Adultos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Mortalidade cardiovascular.
Cheungpasitporn et al; 2015 ¹⁹	Pacientes homens e mulheres com risco de hipertensão. Faixa etária: Adultos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Hipertensão.
Kim; Je; 2016 ²²	Características específicas da população não foram relatadas. Faixa etária: Adolescentes a idosos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Hipertensão.
Meng et al; 2021 ²⁷	Características específicas da população não foram relatadas.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Doenças cardiovasculares.

Autor (ano)	População da RS	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Desfecho (riscos)
	Faixa etária: Adultos a idosos.			
Narain et al; 2016 ³⁰	Participantes homens e mulheres. Faixa etária: Adultos a idosos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Acidente vascular cerebral.
			(0)	Infarto do miocárdio ou eventos vasculares.
Onakpoya; Heneghan; 2015 ³¹	Três estudos incluíram participantes com hipertensão leve, enquanto quatro estudos incluíram participantes com diabetes. Faixa etária: Adolescentes a idosos.	Glicosídeos de esteviol	(0)	Pressão arterial sistólica.
		Rebaudiosídeo A puro	(0)	Pressão arterial sistólica.
Pham et al; 2019 ³²	Participantes saudáveis, pacientes com insuficiência autonômica crônica, pessoas com hipotensão ortostática relacionada à idade, pessoas com falha autonômica. Faixa etária: Adultos e idosos.	Sucralose	(0)	Pressão arterial.
			(0)	Pressão arterial ou fluxo sanguíneo visceral.
Qin et al; 2020 ³³	Participantes com casos de obesidade incidentes , DM2 e hipertensão. Faixa etária: Adultos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Hipertensão.
Toews et al; 2019 ³⁸	Características específicas da população não foram relatadas. Faixa etária: Não informado.	Adoçantes não açucarados	(0)	Pressão arterial sistólica e diastólica
		Aspartame	(0)	Pressão arterial sistólica e diastólica.
			(+)	Concentração de colesterol total.
			(0)	Concentração de triglicerídeos e pressão arterial.
Yin et al; 2021 ⁴⁰	Características específicas da	Bebidas açucaradas de	(+)	Doença cardiovascular.
			(+)	Doença coronariana.

Autor (ano)	População da RS	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Desfecho (riscos)
	população não foram relatadas.	baixa caloria	(+)	Acidente vascular cerebral.
	Faixa etária: Adultos e idosos.		(+)	Mortalidade por doença cardiovascular.
Peso corporal e outras medidas antropométricas				
Azad et al; 2017 ¹⁴	Participantes obesos, sobrepeso/hipertensos. Faixa etária: não informado.	Adoçantes não nutritivos	(+)	Circunferência da cintura.
			(+)	Obesidade abdominal.
			(+)	Excesso de peso.
			(+)	Ganho de peso.
			(+)	Aumento no IMC.
Brown et al; 2010 ¹⁶	Participantes pediátricos. Faixa etária: crianças e adolescentes.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Ganho de peso.
		Refrigerante adoçado artificialmente	(0)	Alteração do IMC.
Karalexi et al; 2018 ²¹	Participantes meninas e meninos. Faixa etária: Crianças (conforme classificação do estudo).	Adoçantes não nutritivos	(+)	Aumento do IMC.
Laviada-Molina et al; 2020 ²³	Participantes com peso normal; peso misto; excesso de peso/obesidade. População de peso misto refere-se à inclusão de indivíduos com peso normal e com sobrepeso/obesidade. Faixa etária: Crianças a adultos.	Adoçantes não nutritivos	(0)	Efeito geral em relação ao peso corporal.
			(0)	Efeito no peso/IMC em crianças/adolescentes.
Qin et al; 2020 ³³	Participantes com casos de obesidade incidentes, DM2 e hipertensão. Faixa etária: Adultos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Obesidade.
Reid et al;		Adoçantes não	(?)	Ganho de peso.

Autor (ano)	População da RS	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Desfecho (riscos)
2016 ³⁴	Participantes Sul-africanos com desnutrição (14% abaixo do peso; Escore-z do IMC-para-idade -0,58); 18% das crianças holandesas com excesso de peso e escore-z do IMC 0,03. Faixa etária: Crianças.	nutritivos	(0)	Escore-z do IMC-para-idade.
Ruanpeng et al; 2017 ³⁵	Homens e mulheres de diversas nacionalidades, residentes de países diferentes. Faixa etária: Adultos.	Refrigerante adoçado artificialmente	(+)	Obesidade.
Neoplasias				
Bernardo et al; 2016 ⁶	Gestantes; homens saudáveis; pacientes com hospitalização por doença aguda não neoplásica. Faixa etária: Crianças e adultos.	Refrigerantes contendo aspartame	(+)	Leucemia.
		Adoçantes artificiais, especialmente como aspartame	(0)	Câncer de cavidade oral, faringe, esôfago, estômago, cólon, reto, endométrio e próstata.
Liu et al; 2021 ²⁴	Características específicas da população não foram relatadas. Faixa etária: Não informado.	Sacarina; Adoçantes artificiais	(0)	Câncer do sistema digestivo, câncer do sistema geniturinário e câncer ginecológico.
			(0)	Câncer em adultos e idosos.
			(0)	Câncer em homens.
			(+)	Câncer do sistema urinário em mulheres.
Llaha et al; 2021 ²⁵	A maioria dos controles foi selecionada pela população em geral. Faixa etária: adolescentes a idosos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(0)	Câncer de mama e câncer de mama pós-menopausa.
			(0)	Câncer colorretal e câncer de reto.
			(0)	Câncer de esôfago.
			(0)	Alguns tipos de cânceres gástricos (no geral, cárdia e não cardíaca).

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Autor (ano)	População da RS	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Desfecho (riscos)
			(0)	Câncer de pâncreas.
Mishra et al; 2015 ²⁹	Em todos os estudos de caso-controle, tanto o caso quanto o controle foram provenientes de hospitais. Faixa etária: Não informado.	Adoçantes artificiais	(+)	Câncer de laringe.
			(+)	Tumores do trato urinário (≥ 10 anos).
			(0)	Tumores do trato urinário com tempo de uso menor de 10 anos.
		(+)	Leucemia.	
		Aspartame	(+)	Linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo em homens.
Tepler et al; 2021 ³⁷	Pacientes com câncer, homens e mulheres. Faixa etária: Adultos.	Adoçantes artificiais	(0)	Câncer gastrointestinal no geral.
		Bebidas dietéticas contendo adoçantes artificiais	(0)	Câncer gastrointestinal.
Toews et al; 2019 ³⁸	Características específicas da população não foram relatadas. Faixa etária: Não informado.	Adoçantes não açucarados	(0)	Câncer de bexiga ou do trato urinário inferior.
			(+)	Câncer de ovário e câncer de pâncreas.
		Aspartame	(0)	Câncer linfóide, subtipos de linfoma não Hodgkin ou leucemia não linfóide.
			(0)	Tumores cerebrais primários.
Zhang et al; 2021 ⁴¹	Homens e mulheres saudáveis. Alguns estudos abordaram pacientes com câncer e leucemia. Faixa etária: meia-idade ou idosos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(0)	Mortalidade por câncer.
Diabetes mellitus tipo 2				
Azad et al; 2017 ¹⁴	Participantes obesos, sobrepeso/hipertensos. Faixa etária: não informado.	Adoçantes não nutritivos	(+)	Síndrome metabólica.
			(+)	Diabetes tipo 2.

Autor (ano)	População da RS	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Desfecho (riscos)
Bernardo et al; 2016 ⁶	Gestantes; homens saudáveis; pacientes com hospitalização por doença aguda não neoplásica. Faixa etária: Crianças e adultos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(0)	Diabetes tipo 2.
Greyling et al; 2020 ²⁰	Participantes magros e saudáveis; pacientes com diabetes e participantes com obesidade, sem outra condição de saúde. Faixa etária: Adolescentes a idosos.	Adoçantes de baixa energia	(0)	Glicose pós-prandial e insulina pós-prandial.
Meng et al; 2021 ²⁷	Características específicas da população não foram relatadas. Faixa etária: Adultos a idosos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Diabetes tipo 2.
Qin et al; 2020 ³³	Participantes com casos de obesidade incidentes , DM2 e hipertensão. Faixa etária: Adultos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Diabetes tipo 2.
Período gestacional				
Bernardo et al; 2016 ⁶	Gestantes; homens saudáveis; pacientes com hospitalização por doença aguda não neoplásica. Faixa etária: Crianças e adultos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Nascimento de bebês prematuros.
			(+)	Filhos com asma.
			(0)	Filhos com rinite alérgica autorreferida.
		Aspartame	(0)	Tumor cerebral em crianças.
Cai et al; 2021 ¹⁷	Mulheres grávidas; IMC médio pré-gestacional variou de 23 a 28. Faixa etária: Adultos.	Adoçantes artificiais	(+)	Parto prematuro.
			(+)	Peso ao nascer.
			(+)	Ganho de peso gestacional excessivo.
			(+)	Recém-nascido grande para a

Autor (ano)	População da RS	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Desfecho (riscos)
				idade gestacional.
			(+)	Criança com asma.
			(0)	Excesso de peso e escores de IMC-z com 1 ano de idade.
Miranda; 2021 ²⁸	Participantes mulheres. Faixa etária: Adultos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(0)	Medidas antropométricas do bebê
Doença renal				
Cheungpasit porn et al; 2014 ¹⁸	Pacientes com risco de doença renal crônica. Faixa etária: Não informado.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Doença renal crônica.
Lo; 2021 ²⁶	Características específicas da população não foram relatadas. Faixa etária: Adultos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Doença renal crônica.
Toews et al; 2019 ³⁸	Características específicas da população não foram relatadas. Faixa etária: Não informado.	Adoçantes não açucarados	(0)	Concentrações de creatinina em crianças com sobrepeso.
			(?)	Concentrações de creatinina em crianças com peso saudável.
Mortalidade por todas as causas				
Meng et al; 2021 ²⁷	Características específicas da população não foram relatadas. Faixa etária: Adultos a idosos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Mortalidade por todas as causas.
Qin et al; 2020 ³³	Participantes com casos de obesidade incidentes , DM2 e hipertensão. Faixa etária: Adultos.	Bebidas adoçadas artificialmente	(+)	Mortalidade por todas as causas associado a ingestão mais alta.
Depressão ou alterações cognitivas				
Toews et al;		Adoçantes não	(+)	Depressão.

Autor (ano)	População da RS	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Desfecho (riscos)
2019 ³⁸	Características específicas da população não foram relatadas. Faixa etária: Não informado.	açucarados	(+)	Depressão em pessoas que consomem a dose mais alta.
			(0)	Estados de humor, comportamento e desempenho cognitivo.
			(+)	Desempenho neurocognitivo.
Doença hepática				
Wijarnpreecha et al; 2016 ³⁹	Características específicas da população não foram relatadas. Faixa etária: Não informado.	Refrigerante adoçado artificialmente	(0)	Doença hepática gordurosa não alcoólica.
Eventos gastrointestinais				
Spencer et al; 2016 ³⁶	Pacientes com síndrome do intestino irritável. Faixa etária: Não informado.	Adoçantes artificiais; Sucralose	(+)	Hormônios incretina glucagon-like-peptide-1, polipeptídeo inibitório gástrico, Peptide YY e colecistoquinina.
		Sacarina	(+)	Alterações microbianas intestinais.
Infertilidade masculina				
Bernardo et al; 2016 ⁶	Gestantes; homens saudáveis; pacientes com hospitalização por doença aguda não neoplásica. Faixa etária: Crianças e adultos.	Ciclamato ou seu metabólito ciclohexilamina	(0)	Infertilidade masculina.

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; DM2 - diabetes mellitus tipo 2; IMC - índice de massa corporal, RS - Revisão sistemática.

5.6 Eventos cardiovasculares e fatores de risco cardiovascular

Quatro revisões sistemáticas^{14,31,32,38}, classificadas como de confiança criticamente baixa, analisaram esta possível associação. Um estudo indica que o consumo de adoçantes não nutritivos aumenta o risco de eventos cardiovasculares, particularmente hipertensão arterial e acidente vascular cerebral, apontando uma relação dose-resposta entre consumo e

risco¹⁴ (Quadro 3). Oito associações nulas foram identificadas, sendo que seis^{31,38}, apresentaram conflito de interesses.

Quadro 3. Associação entre o consumo de edulcorantes/adoçantes não nutritivos e eventos cardiovasculares e fatores de risco cardiovascular

Autor (ano)	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Resultados
Azad et al; 2017 ¹⁴	Adoçantes não nutritivos (ANN)	(+)	Hipertensão arterial foi associada com a ingestão elevada de adoçantes não nutritivos ao longo de 5 a 38 anos de acompanhamento em cinco estudos de coorte com 232.630 participantes (HR 1,13, 95% IC 1,06 - 1,20; I ² 64%).
		(+)	Acidente vascular cerebral foi associado com a ingestão elevada de ANN em dois estudos de coorte com 62.178 participantes (RR 1,14; IC 95% 1,04 a 1,26; I ² 0%).
		(+)	Eventos cardiovasculares mostraram-se associados com a ingestão elevada de ANN (RR 1,32; IC 95% 1,15 a 1,52; I ² 0%; 2 coortes; 62.178 participantes),
		(0)	Doença coronariana não apresentou associação significativa em duas coortes com 131.403 participantes (RR 0,98; IC 95% 0,90 a 1,07; I ² 0%).
Onakpoya; Heneghan; 2015 ³¹	Glicosídeos de esteviol	(0)	Pressão arterial sistólica (PAS) não mostrou diferença significativa entre os grupos de glicosídeos de esteviol e placebo em uma metanálise de onze ECRs com 788 participantes (MD -2,98 mmHg; IC 95% -6,23 a 0,27; I ² = 100%).
	Rebaudiosídeo A puro	(0)	PAS não mostrou diferença significativa entre os grupos de rebaudiosídeo A puro em comparação com placebo, na meta-análise de ECRs (MD -0,36 mmHg; IC 95% -1,70 a 0,99; I ² = 0%).
Pham et al; 2019 ³²	Sucralose	(0)	Pressão arterial não mostrou alteração em um estudo com desenho paralelo após o consumo de sucralose oral em 200 participantes jovens saudáveis em comparação com uma solução salina.
		(0)	Pressão arterial ou fluxo sanguíneo visceral não mostraram efeitos significativos após uma infusão de sucralose intraduodenal em um estudo cruzado randomizado com 12 participantes saudáveis, enquanto a infusão de glicose intraduodenal a uma taxa de 3 kcal/minuto induziu uma queda substancial na PA pós-prandial e um aumento no fluxo sanguíneo da artéria mesentérica superior.
Toews et al; 2019 ³⁸	Adoçantes não açucarados	(0)	PAS e pressão arterial diastólica (PAD) foram semelhantes entre os grupos, em um ECR com 55 crianças com sobrepeso envolvidas em perda de peso ativa que receberam adoçantes não açucarados ou placebo: PAS (MD 1,00 mmHg; IC 95% -0,95 a 2,95) e PAD (MD 1,00 mmHg; IC 95% -0,53 a 2,53).
	Aspartame	(0)	PAS e PAD não apresentaram diferença significativa entre os grupos, em um ECR que avaliou o efeito do aspartame em populações com tentativa de perder peso.

Autor (ano)	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Resultados
		(+)	Concentração de colesterol total diminuiu consideravelmente um ECR com 45 participantes nos grupos de crianças que consumiram sacarose, mas aumentou em crianças que consumiram Aspartame (MD 0,44 mmol/L; IC 95% 0,33 a 0,56).
		(0)	Concentração de triglicerídeos e pressão arterial foi semelhante nos dois grupos (4,00, -0,50 a 8,50, unidade de medida não relatada), nesse mesmo ECR com 45 participantes.

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; ANN - adoçantes não nutritivos; ECR/s - ensaio/s clínico/s randomizado/s; HR - taxa de risco (*hazard ratio*); I² - índice de heterogeneidade; IC - Intervalo de confiança; kcal - quilocaloria; MD - diferença média (*mean difference*); ml - mililitro; mmHg - milímetros de mercúrio; mmol/L - milionésimo por litro; PA - pressão arterial; PAD - pressão arterial diastólica; PAS - pressão arterial sistólica; RR - risco relativo.

Sete revisões sistemáticas^{15,19,22,27,30,33,40}, classificadas como de confiança criticamente baixa, analisaram a possível associação entre o consumo de bebidas adoçadas e eventos cardiovasculares. A maioria dos resultados indica que o consumo de edulcorantes aumenta o risco de eventos cardiovasculares, particularmente hipertensão arterial sistêmica e acidente vascular cerebral. Vários estudos apontam também uma relação dose-resposta entre consumo e risco^{15,22,27,30,33,40} (Quadro 4).

Quadro 4. Associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente e eventos cardiovasculares e fatores de risco cardiovascular

Autor (ano)	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Resultados
Bhagavathula et al; 2022 ¹⁵	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(+)	Mortalidade por evento cardiovascular mostrou associação em cinco coortes prospectivas que avaliaram o consumo diário de bebidas adoçadas artificialmente (RR: 1,15; IC 95% 1,04 a 1,27; I ² = 82,3%). Quatro coortes identificaram a associação entre maior consumo de BAA (2 ou mais copos ou porção/dia) comparado a consumo raro ou nenhum).
Cheungpasitporn et al; 2015 ¹⁹	Refrigerante adoçado artificialmente	(+)	Hipertensão arterial foi associada ao consumo de refrigerante adoçado artificialmente em análise agrupada de três estudos de coorte e um transversal com 382.588 pacientes (RR 1,15; IC 95% 1,11 a 1,19; I ² = 0%). O consumo de refrigerante adoçado artificialmente foi associado com risco aumentado de hipertensão em homens adultos (RR 1,20; IC 95% 1,14 a 1,26) e mulheres (RR 1,13; IC 95% 1,07 a 1,19).
Kim; Je; 2016 ²²	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(+)	Hipertensão arterial foi associada ao consumo de BAA em análise agrupada de quatro estudos de coorte (RR 1,14; IC 95% 1,10 a 1,18; I ² = 60,0%). Em uma análise de dose-resposta, um incremento de 1 porção/dia no consumo de BAA aumentou o risco de hipertensão em 9% (RR 1,09; IC 95% 1,06 a 1,11).
Meng et al;	Bebidas	(+)	Doença cardiovascular (DCV) foi associada ao risco 17% maior

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Autor (ano)	Tipo de edulcorante	Direção da associação	Resultados
2021 ²⁷	adoçadas artificialmente (BAA)		em consumidores de BAA na análise agrupada de oito coortes (RR 1,17; IC 95% 1,06 a 1,29; I ² = 57,4%). Na análise de dose-resposta com quatro estudos de coorte o RR para DCV para cada porção adicional de BAA por dia foi de 1,08 (IC 95% 1,04 a 1,11; I ² = 45,5%).
Narain et al; 2016 ³⁰	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA): refrigerantes de baixa caloria e dietéticos	(+)	Acidente vascular cerebral mostrou-se associado com o aumento incremental de uma porção por dia no BAA em análise agrupada de sete estudos de coorte prospectivos com 308.420 participantes, de 34 a 75 anos (RR 1,08; IC 95% 1,03 a 1,14).
		(0)	Infarto do miocárdio ou eventos vasculares , nos mesmos sete estudos de coorte prospectivos, não foram associados ao maior risco com o aumento incremental no consumo de BAA.
Qin et al; 2020 ³³	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(+)	Hipertensão arterial mostrou-se associada a ingestão mais elevada na comparação com mais baixa na meta-análise de coortes prospectivas (RR 1,13; IC 95% 1,10 a 1,15; I ² = 47,9%). Na meta-análise de dose-resposta o RR combinado para cada dose adicional de 250 ml/dia na ingestão de BAA foi de 1,08 (IC 95% 1,06 a 1,10; I ² = 24,3%).
Yin et al; 2021 ⁴⁰	Bebidas adoçadas de baixa caloria (BABC)	(+)	Doença cardiovascular (DCV) foi relacionada ao maior risco em nove estudos de coorte incluídos na análise de BABC. Na análise agrupada de incidência de DCV para a categoria de consumo mais elevado em comparação ao mais baixo o RR foi de 1,17 (IC 95% 1,06 a 1,28; I ² = 55,1%). Em nove coortes a análise de dose-resposta por incremento de 1 porção/d de BABC para incidência de DCV resultou em RR de 1,07 (IC 95% 1,05 a 1,10).
		(+)	Doença coronariana , nos mesmos nove estudos de coorte, foi associada ao maior consumo de BABC, em que cada incremento de porção/dia resultou em risco 6% maior (RR 1,06; IC 95% 1,02 a 1,11).
		(+)	Acidente vascular cerebral , nos mesmos nove estudos de coorte, também foi relacionado com o incremento de porção/dia de BABC a um risco 9% maior (RR 1,09; IC 95% 1,04 a 1,13).
		(+)	Mortalidade por DCV foi associada ao maior consumo em comparação com o menor consumo de BABC, na análise combinada de quatro coortes (RR 1,25; IC 95% 1,05 a 1,48; I ² = 72,7%). A análise de dose-resposta para 1 porção/d de incremento de BABC resultou no RR para mortalidade por DCV de 1,07 (IC 95% 1,01 a 1,14; I ² = 72,3%).

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; BAA - Bebidas adoçadas artificialmente; BABC - bebidas açucaradas de baixa caloria; DCV - doença cardiovascular; ECR/s - ensaio/s clínico/s randomizado/s; I² - índice de heterogeneidade; IC - Intervalo de confiança; kcal - quilocaloria; ml - mililitro; mmHg - milímetros de mercúrio; mmol/L - milionésimo por litro; RR - risco relativo.

5.7 Peso corporal e outras medidas antropométricas

Quatro revisões sistemáticas^{14,21,23,34}, classificadas como de confiança criticamente baixa^{14,21,23} e baixa RS³⁴, informaram o efeito do consumo de edulcorantes/adoçantes não nutritivos sobre medidas antropométricas. A maioria dos estudos indicou uma associação entre o consumo e ganho de peso e aumento de outras medidas antropométricas (Quadro 5).

Quadro 5. Associação entre o consumo de edulcorantes/adoçantes não nutritivos e riscos para medidas antropométricas

Estudo	Tipo de edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Azad et al; 2017 ¹⁴	Adoçantes não nutritivos (ANN)	(+)	Aumento da circunferência da cintura foi relacionado ao maior consumo de ANN em um estudo de coorte com 384 participantes (MD 2,27 cm; IC 95% 0,96 a 3,58).
		(+)	Maior incidência de obesidade abdominal foi associada a maior ingestão de ANN em uma coorte com 5.011 participantes (OR 1,59; IC 95% 1,23 a 2,07).
		(+)	Maior incidência de excesso de peso foi relacionada à ingestão mais elevada de ANN na análise agrupada de três coortes com 7.917 participantes (OR 1,84; IC 95% 1,28 a 2,66; I ² 0%).
		(+)	Ganho de peso mostrou correlação positiva significativa com a ingestão de ANN na análise agrupada de quatro coortes com 32.405 participantes (correlação média ponderada 0,06; IC 95% 0,05 a 0,07; I ² 46%).
		(+)	Aumento maior no IMC foi observado durante oito anos de acompanhamento em uma coorte com 3.371 participantes que consumiram ANN diariamente em comparação com aqueles que não consumiram (MD 0,77 kg/m ² ; IC 95% 0,47 a 1,07).
Karalexi et al; 2018 ²¹	Adoçantes não nutritivos (ANN)	(+)	Aumento do IMC foi associado ao consumo de ANN durante a infância e adolescência (OR 1,15; IC 95% 1,06 a 1,25), em análise agrupada de nove estudos (estudos caso-controle e coorte).
Laviada-Molina et al; 2020 ²³	Adoçantes não nutritivos (ANN)	(0)	Peso corporal não se mostrou associado ao comparar a ANN com placebo ou nenhuma intervenção (SMD = -0,06; IC 95% -0,27 a 0,15; p = 0,56; I ² = 0%). Uma ausência semelhante de efeito foi observada ao analisar ECR comparando ANN versus água (SMD = -0,20; IC 95% -0,62 a 0,23; p = 0,36; I ² = 81%).
		(0)	Peso/IMC não foi associado a um efeito significativo em ECR que avaliaram o consumo de ANN vs comparadores em crianças/adolescentes (SMD = -0,29; IC 95% -0,61 a 0,02; p = 0,07; I ² = 63%).
Reid et al; 2016 ³⁴	Adoçantes não nutritivos (ANN)	(?)	Ganho de peso mostrou resultados contraditórios. Em um ECR o ganho de peso e acúmulo de gordura foram significativamente menores entre as crianças que receberam a bebida adoçada com ANN (a mudança no Escore-z do IMC-para-idade ao longo de 18 meses foi -0,13 unidades; IC 95% -0,20 a -0,06) do que as crianças que receberam a bebida adoçada com açúcar. Em outro ECR, crianças que receberam ANN tiveram aumento

Estudo	Tipo de edulcorante	Direção da Associação	Resultados
			significativamente maior no Escore-z do peso (+0,07 unidades; IC 95% 0,002 a 0,14).
		(0)	Escore z do IMC não atingiu significância estatística (+0,07; IC95% -0,03 a +1,16) em um ECR com crianças que receberam ANN (bebidas adoçadas com 25 mg sucralose versus 21 g sucrose).

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; ANN - Adoçantes não nutritivos; cm - centímetro; I² - índice de heterogeneidade; IC - intervalo de confiança; ECR/s - ensaio/s clínico/s randomizado/s; g - grama; IMC - Índice de massa corporal; MD - diferença média (*mean differences*); mg - miligrama; ml - mililitro; kcal - quilocaloria; kg - quilograma; OR - razão de chances (*odds ratio*); p - significância estatística; SMD - diferença média padronizada (*Standardised mean difference*).

Três revisões sistemáticas^{15,32,34}, classificadas como de confiança criticamente baixa^{13,32,34}, informaram o efeito do consumo de bebidas adoçadas artificialmente sobre medidas antropométricas. Os três estudos indicaram uma associação entre consumo de bebidas adoçadas e medidas antropométricas: ganho de peso¹⁵ e obesidade^{32,34} (Quadro 6).

Quadro 6. Associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente e riscos para medidas antropométricas

Estudo	Tipo de edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Brown et al; 2010 ¹⁶	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(+)	Ganho de peso foi associado à ingestão de bebidas adoçadas artificialmente na maioria dos estudos epidemiológicos pediátricos.
	Refrigerantes adoçados artificialmente	(0)	O IMC não mostrou diferenças nos grupos que ingeriram refrigerante adoçado com açúcar ou adoçado artificialmente em um ECR com meninas de 11 a 15 anos que consumiram uma dieta de 1.500 kcal/dia por doze semanas. Em um grupo, refrigerantes adoçados com açúcar foram permitidos como lanche, enquanto no outro grupo, apenas refrigerantes diet.
Qin et al; 2020 ³³	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(+)	Obesidade foi relacionada à ingestão elevada de BAA em comparação com a ingestão mais baixa em cinco estudos de coorte (RR 1,39; IC 95% 0,96 a 2,01; I ² = 89,2%). A análise de sensibilidade sugeriu que um estudo foi a principal origem da heterogeneidade e o risco tornou-se significativo após sua remoção da meta-análise (RR = 1,58; IC 95% 1,25 a 1,98; I ² = 33,6%). Na meta-análise de dose-resposta, o RR para cada ingestão adicional de 250 ml/dia de BAA foi de 1,21 (IC 95% 1,09

Estudo	Tipo de edulcorante	Direção da Associação	Resultados
			a 1,35; I ² = 47,2%).
Ruanpeng et al; 2017 ³⁵	Refrigerante adoçado artificialmente (aspartame, sucralose e sacarina)	(+)	Obesidade foi associada ao consumo de refrigerante adoçado artificialmente em dois estudos de coorte e um transversal (RR combinado 1,59; IC 95% 1,22 a 2,08).

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; BAA - Bebidas adoçadas artificialmente; cm - centímetro; I² - índice de heterogeneidade; IC - intervalo de confiança; ECR/s - ensaio/s clínico/s randomizado/s; g - grama; IMC - Índice de massa corporal; mg - miligrama; ml - mililitro; kcal - quilocaloria; kg - quilograma; RR - risco relativo.

5.8 Neoplasias

Cinco revisões sistemáticas^{6,24,29,37,38}, classificadas como de confiança criticamente baixa, avaliaram a associação entre o consumo de edulcorantes e neoplasias. Seis associações positivas e nove associações nulas foram indicadas. A maioria dos resultados mostra não haver uma associação com risco de cânceres. Porém duas revisões indicaram associação com câncer do sistema urinário em mulheres²⁴ e tumores no trato urinário²⁹. Os resultados mostrando associação com leucemia, cânceres de laringe, trato urinário, ovário e pâncreas, linfoma e mieloma são provenientes de poucos estudos de coorte ou caso-controle. Quatro associações nulas foram relatadas em um estudo³⁸ com possível conflito de interesses (Quadro 7).

Quadro 7. Associação entre o consumo de edulcorantes/adoçantes não nutritivos e riscos de neoplasia

Estudo	Tipo de edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Bernardo et al; 2016 ⁶	Adoçantes artificiais (AA), especialmente aspartame	(0)	Cânceres de cavidade oral, faringe, esôfago, estômago, cólon, reto, endométrio e próstata não foram associados ao consumo de adoçantes artificiais em um estudo observacional que incluiu 7.028 pacientes, sendo casos os pacientes internados por vários tipos de câncer e controles os pacientes internados por doença aguda não neoplásica.
Liu et al; 2021 ²⁴	Sacarina; Adoçantes artificiais	(0)	Cânceres do sistema digestivo (OR 0,73; IC 95% 0,45 a 1,17), sistema geniturinário (OR 1,06; IC 95% 0,85 a 1,31) e ginecológico (OR 0,70; IC 95% 0,42 a 1,17) não se mostraram associados ao uso de adoçantes artificiais em estudos caso-controle.
		(0)	Câncer não mostrou associação com o uso de adoçantes artificiais em adultos de 18 a 60 anos (OR 0,90; IC 95% 0,70 a 1,15), nem em idosos (OR 0,92; IC 95% 0,70 a 1,21) em estudos caso-controle.
		(0)	Câncer em homens não mostrou associação com o uso de adoçantes artificiais (OR 0,99; IC 95% 0,73–1,33) em estudos

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Estudo	Tipo de edulcorante	Direção da Associação	Resultados
			caso-controle.
		(+)	Câncer do sistema urinário em mulheres mostrou associação com o uso de adoçantes artificiais (OR 0,76; IC 95% 0,60 a 0,97), segundo estudos caso-controle.
Mishra et al; 2015 ²⁹	Adoçantes artificiais	(+)	Câncer de laringe apresentou correlação com o consumo de adoçantes artificiais, em um estudo caso-controle (OR 2,34; IC 95% 1,20 a 4,55).
		(+)	Tumores do trato urinário foram associados ao uso de AA por ≥ 10 anos (OR 2,12; IC 95% 1,22 a 3,89), em um estudo caso-controle.
		(0)	Tumores do trato urinário não mostraram associação com tempo de uso menor de 10 anos, em um estudo caso-controle.
		(+)	Leucemia apresentou correlação significativa em uma coorte (RR 1,42; IC 95% 1,00 a 2,02).
	Aspartame	(+)	Linfoma não-Hodgkin (RR 1,31, IC 95% 1,01 a 1,72; p tendência = 0,11) e mieloma múltiplo (RR 2,02, IC 95%: 1,20 a 3,40, p tendência = 0,01) mostraram-se associados ao consumo crescente de aspartame em homens, em uma coorte prospectiva.
Tepler et al; 2021 ³⁷	Adoçantes artificiais (AA)	(0)	Câncer gastrointestinal não foi associado significativamente com o consumo de AA, segundo oito estudos (4 prospectivos, 4 de caso-controle) com 1.043.496 participantes incluídos (3271 pancreáticos, 395 gástricos, 304 esofágicos, 3008 colorretais, 598 orofaríngeos).
Toews et al; 2019 ³⁸	Adoçantes não açucarados (ANA)	(0)	Cânceres de bexiga ou do trato urinário inferior não mostraram associação em meta-análise de estudos de caso-controle de participantes expostos e não expostos a adoçantes (OR 1,03; IC 95% 0,84 a 1,25; oito estudos, n = 4509, evidência com grau de confiança muito baixa).
		(+)	Câncer de ovário (OR 0,61; IC 95% 0,38 a 0,98; um estudo caso-controle, n=459) e câncer de pâncreas (OR 0,19; IC 95% 0,08 a 0,46, um estudo caso-controle, n=978) mostraram associação com o consumo de ANA.
	Aspartame	(0)	Câncer linfóide, subtipos de linfoma não Hodgkin, leucemia não linfóide não foram associados (p = 0,69) com o consumo de doses mais altas de aspartame em dois estudos de coorte prospectivos com até 10 anos de seguimento e 473.984 participantes.
		(0)	Tumores cerebrais primários não houve diferença entre a ingestão de aspartame de todas as fontes (OR 1,1; IC 95% 0,5 a 2,6) ou ingestão de aspartame de bebidas dietéticas apenas (OR 0,9; IC 95% 0,3 a 2,4), em um estudo de caso-controle com 150 participantes. Além disso, nenhuma diferença no risco de tumores cerebrais primários foi observada com diferentes durações ou frequências de ingestão de aspartame.

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; AA - adoçantes artificiais; ANA - adoçantes não açucarados; IC - Intervalo de Confiança; OR - razão de chances (odds ratio); p - significância estatística; RR - risco relativo.

Quatro revisões sistemáticas^{6,25,37,41}, classificadas como de confiança criticamente baixa, avaliaram a associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente e neoplasias. A maioria dos resultados mostra não haver uma associação com risco de cânceres. O resultado mostrando associação com leucemia é proveniente de dois estudos de coorte⁶ (Quadro 8).

Quadro 8. Associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente e riscos de neoplasia

Estudo	Tipo de edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Bernardo et al; 2016 ⁶	Refrigerantes contendo aspartame	(+)	Leucemia foi associada ao consumo de 1 unidade de refrigerante diet por dia (RR = 1,42; IC 95 % 1,00 a 2,02) com os dados para homens e mulheres combinados de duas coortes prospectivas.
Llaha et al; 2021 ²⁵	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(0)	Câncer de mama não foi associado ao consumo de BAA em um estudo de caso-controle. Nenhum resultado significativo foi relatado para BAA e risco de câncer de mama pós-menopausa em estudo de coorte prospectiva.
		(0)	Cânceres colorretal e de reto não foram associados ao consumo de BAA, em quatro estudos de caso-controle e quatro coortes.
		(0)	Câncer de esôfago não apresentou associação com o consumo de bebidas açucaradas, bebidas adoçadas com açúcar e BAA (uma coorte e dois estudos de caso-controle).
		(0)	Diferentes tipos de câncer gástrico não foram associados de forma significativa ao consumo de bebidas açucaradas, BAA ou bebidas adoçadas com açúcar, em um caso-controle e dois estudos de coorte.
		(0)	Câncer de pâncreas não foi relacionado ao consumo de bebidas açucaradas, bebidas adoçadas com açúcar ou BAA, em seis coortes e cinco estudos de caso-controle.
Tepler et al; 2021 ³⁷	Bebidas dietéticas contendo adoçantes artificiais	(0)	Câncer gastrointestinal não mostrou associação com o consumo de bebidas dietéticas contendo AA (OR 1,02; IC 95% 0,91 a 1,13).
Zhang et al; 2021 ⁴¹	Bebidas adoçadas artificialmente	(0)	Mortalidade por câncer não foi associada de forma significativa em um desenho do estudo não detalhado.

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados

conflitantes, alguns positivos e outros negativos; AA - adoçantes artificiais; BAA - bebidas adoçadas artificialmente; IC - Intervalo de Confiança; OR - razão de chances (odds ratio); RR - risco relativo.

5.9 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Duas revisões sistemáticas^{14,20}, classificadas como de confiança criticamente baixa, avaliaram a associação entre o consumo de edulcorantes e DM2. A maioria dos resultados mostra uma associação, incluindo um efeito dose-resposta¹⁴. A única associação nula identificada foi relatada em um estudo²⁰ que apresentou conflito de interesses (Quadro 9).

Quadro 9. Associação entre o consumo de edulcorantes/adoçantes não nutritivos e risco de diabetes tipo 2.

Estudo	Tipo de edulcorantes	Direção da Associação	Resultados
Azad et al; 2017 ¹⁴	Adoçantes não nutritivos (ANN)	(+)	Síndrome metabólica foi associada ao consumo de quantidades mais altas versus mais baixas de adoçantes não nutritivos, segundo dados agrupados de cinco estudos de coorte com 4 a 24 anos de acompanhamento e 27.914 participantes (RR 1,31; IC 95% 1,23 a 1,40; I ² 0%).
		(+)	Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) foi associada ao consumo de quantidades mais altas versus mais baixas de ANN em nove coortes com 400.571 participantes (RR 1,14; IC 95% 1,05 a 1,25; I ² 52%). Análise agrupada de quatro coortes com 221.363 participantes mostrou um risco 3% maior de diabetes tipo 2 por porção diária adicional de ANN (RR 1,03; IC 95% 1,01 a 1,05; I ² 0%).
Greyling et al; 2020 ²⁰	Adoçantes de baixa energia: sucralose, l-arabinose, aspartame, sacarina, eritritol, estévia/estevio sídeos, acessulfame de potássio, e combinações de adoçantes.	(0)	Respostas de glicose pós-prandial (GPP) e insulina pós-prandial (IPP) não houve efeitos estatisticamente significativos, segundo meta-análises, para ingestão de adoçantes de baixa energia em comparação com água ou outra bebida sem açúcar, refeições isocalóricas e iso-carboidratos ou bebidas sem adoçantes de baixa energia, solução salina (-0,02 mmol/L GPP médio; IC 95% -0,09 a 0,05) e cápsulas placebo de amido de milho (-2,39 pmol/L IPP médio; IC 95% -11,83 a 7,05).

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; ANN - adoçantes não nutritivos; DM2 - diabetes mellitus tipo 2; I² - índice de heterogeneidade; IC - Intervalo de confiança; ml - mililitro; mmol/L - milimoles por litro; pmol - picomoles por litro; GPP - glicose pós-prandial; IPP - insulina pós-prandial; RR - risco relativo.

Três revisões sistemáticas^{6,27,33}, classificadas como de confiança criticamente baixa, avaliaram a associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente e diabetes mellitus tipo 2. A maioria dos resultados mostra uma associação, incluindo um efeito dose-resposta^{27,33} (Quadro 10).

Quadro 10. Associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente e risco de diabetes tipo 2.

Estudo	Tipo de edulcorantes	Direção da Associação	Resultados
Bernardo et al; 2016 ⁶	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(0)	DM2 não foi associada com a ingestão de BAA em um estudo observacional que incluiu 40.389 homens saudáveis (HR 1,09; IC 95% 0,98 a 1,21; p = 0,13). Houve 2.680 casos de DM2 em 20 anos.
Meng et al; 2021 ²⁷	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(+)	DM2 foi associada a um risco 18% maior em dez coortes (RR 1,18; IC 95% 1,08 a 1,29; I ² = 53,5%) na comparação de categorias de consumo mais elevado e mais baixo. Sete estudos de coorte foram incluídos para analisar a relação dose-resposta, sendo o RR agrupado de 1,13 (IC 95% 1,03 a 1,25) para cada porção adicional de BAA por dia.
Qin et al; 2020 ³³	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(+)	DM2 foi associada ao RR de 1,20 (IC 95% 1,05-1,38; I ² = 91,5%) na meta-análise de estudos de coorte prospectivos, na comparação de ingestão mais alta versus mais baixa de BAA. O RR de análise dose-resposta foi de 1,15 (IC 95% 1,05 a 1,26; I ² = 92,6%) para cada ingestão adicional de 250 ml/dia de BAA.

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; BAA - Bebidas adoçadas artificialmente; DM2 - diabetes mellitus tipo 2; HR - razão de risco (*hazard ratio*); I² - índice de heterogeneidade; IC - Intervalo de confiança; p - significância estatística; pmol - picomoles por litro; RR - risco relativo.

5.10 Período gestacional

Uma revisão sistemática⁶, classificada como de confiança criticamente baixa⁶, avaliou a associação entre o consumo de aspartame durante a gravidez e a saúde das crianças. O resultado apontou que o consumo de aspartame não está associado ao risco de tumor cerebral nas crianças (Quadro 11).

Quadro 11. Associação entre o consumo de edulcorantes/adoçantes não nutritivos durante o período gestacional e a saúde de mães e crianças.

Estudo	Tipo de edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Bernardo et al; 2016 ⁶	Aspartame	(0)	Tumor cerebral em crianças não esteve associado ao consumo de aspartame pela mãe durante a gravidez ou amamentação ou pela própria criança em um estudo de caso-controle com 56 casos de tumor cerebral em crianças e 94 controles pareados por idade e sexo. Um estudo observacional, que incluiu 315 mães de crianças com meduloblastoma diagnosticadas antes dos 6 anos de idade e 315 mães de crianças do grupo controle, também não encontrou associação entre o consumo de aspartame durante a gravidez e o risco de tumor cerebral.

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos.

Três revisões sistemáticas^{6,17,28}, classificadas como de confiança criticamente baixa^{6,28} e baixa¹⁷, avaliaram a associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente durante a gravidez e a saúde de mães e crianças. Os resultados indicam associação a risco de parto prematuro, com uma relação dose-resposta⁶. Outros resultados se referem ao risco da gestante ganhar mais peso ou ter bebê com maior peso ao nascimento¹⁷. Além disso, alguns estudos apontam possível risco para desenvolvimento de asma em crianças de mães que consumiram edulcorantes durante a gestação^{6,17} (Quadro 12).

Quadro 12. Associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente durante o período gestacional e a saúde de mães e crianças.

Estudo	Tipo de edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Bernardo et al; 2016 ⁶	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(+)	Nascimento de bebês prematuros (< 37 semanas) foi associado ao consumo de refrigerantes adoçados artificialmente ou adoçados com sacarose, gaseificados ou não, em um estudo de coorte prospectivo com 59.334 gestantes. Na comparação com gestantes que não consumiam refrigerantes adoçados, aquelas que consumiam uma ou mais unidades de refrigerantes adoçados por dia apresentaram OR 1,38 (IC95% 1,15 a 1,65); e aquelas que consumiam 4 unidades/dia apresentaram OR 1,78 (IC95% = 1,19 a 2,66), mostrando uma relação dose-resposta.
		(+)	Criança com asma esteve associado ao consumo de bebidas adoçadas artificialmente durante a gravidez, em um estudo de coorte prospectiva com 60.466 gestantes. Em comparação com gestantes consumidoras de bebidas açucaradas, verificou-se que as que consumiam bebidas não carbonatadas adoçadas artificialmente foram mais propensas (OR 1,23; IC95% 1,13 a 1,33) a relatar filhos com diagnóstico de asma aos 18 meses. E aquelas que consumiam refrigerantes adoçados artificialmente tiveram maior chance de ter um filho com diagnóstico de asma aos 7 anos (OR 1,30; IC95% 1,01 a 1,66).
		(0)	Criança com rinite alérgica autorreferida , nesse mesmo estudo, mostrou não estar associada ao consumo de bebidas adoçadas artificialmente (OR 1,31; IC95% 0,98 a 1,74).
Cai et al; 2021 ¹⁷	Refrigerante adoçado artificialmente, bebida adoçada artificialmente, refrigerantes carbonatados artificialmente adoçados, ou bebida dietética.	(+)	Parto prematuro esteve associado ao consumo pré-natal de adoçantes artificiais em três estudos observacionais com 129.009 participantes. A comparação indicou aumento de 18% de risco na estimativa agrupada em gestantes que consumiram ≥1 porção por dia (dados não ajustados, RR = 1,18; IC 95% 1,09 a 1,28; I ² = 9%).
		(+)	Aumento no peso ao nascer foi associado ao consumo de BAA na gestação (≥1 porção/dia) em comparação ao não consumo (diferença média = 23,74 g; IC 95% 0,89 a 46,58, I ² = 0%) em três coortes prospectivas com 64.417 mulheres.
		(+)	Ganho de peso gestacional excessivo foi associado ao consumo de BAA durante a gravidez em um ensaio clínico randomizado com 342 mulheres (RR = 1,43; IC 95% 1,10 a 1,86).

Estudo	Tipo de edulcorante	Direção da Associação	Resultados
		(+)	Recém-nascido grande para a idade gestacional mostrou associação com o consumo de BAA durante a gravidez em uma coorte prospectiva com 918 mulheres (RR = 1,57; IC 95% 1,05 a 2,35).
		(+)	Criança com asma foi associado ao consumo de BAA durante a gestação em uma coorte com 60.466 mulheres (RR = 1,57; IC 95% 1,05 a 2,35).
		(0)	Excesso de peso e escores z de IMC com 1 ano de idade não foram associados ao consumo de BAA durante a gestação em dois estudos de coorte.
Miranda; 2021 ²⁸	Bebidas adoçadas artificialmente: Refrigerantes diet ou <i>pop</i> e adoçante artificial adicionado ao chá ou café	(0)	Medidas antropométricas do bebê tiveram associações nulas (n=36) entre as exposições (padrão alimentar majoritariamente ultraprocessado, refrigerantes, bebidas adoçadas artificialmente e refrigerantes adoçados com açúcar; "fastfood", "junkfood", doces e <i>snacks</i>) em uma RS com treze estudos de coorte e quatro estudos transversais.

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; BAA - bebidas adoçadas artificialmente; g - grama; I² - Índice de heterogeneidade; IC - Intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; OR - Razão de chances (*odds ratio*); RR - risco relativo; RS: revisão sistemática.

5.11 Doença renal

Uma revisão sistemática³⁸, classificada como de confiança criticamente baixa, avaliou a associação entre o consumo de adoçantes não açucarados e doença renal. A maioria dos resultados não apontam uma associação entre consumo e a concentração de creatina, mas conflito de interesses foram identificados neste estudo. (Quadro 13).

Quadro 13. Associação entre o consumo de edulcorantes/adoçantes não nutritivos e riscos de doença renal

Estudo	Tipo de edulcorantes	Direção da Associação	Resultados
Toews et al; 2019 ³⁸	Adoçantes não açucarados	(0)	Concentrações de creatinina não foram diferentes entre os grupos na comparação entre a ingestão de adoçantes não açucarados e nenhuma ingestão em 49 crianças com sobrepeso envolvidas em um ECR de perda de peso (MD 0,002 mmol/L, IC 95% -0,001 a 0,005).
		(?)	Concentrações de creatinina não foram diferentes entre os grupos em dois ECRs envolvendo 126 crianças com peso adequado (MD 0,003; IC 95% -0,012 a 0,018). Após a exclusão da faixa etária mais elevada (13 - 21 anos) em uma análise de sensibilidade, a creatinina diminuiu mais fortemente no grupo sacarose (MD 0,011; IC 95% 0,004 a 0,018; n=80).

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) resultado indica que o consumo de edulcorantes está associado aos riscos à saúde humana, (0) resultado indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; ECR/s - ensaio/s clínico/s randomizado/s; I² - índice de heterogeneidade; IC - Intervalo de confiança; MD - diferença média (*mean difference*); mmol/L - milimoles por litro.

Dois revisões sistemáticas^{18,26}, classificadas como de confiança criticamente baixa, avaliaram a associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente e doença renal, indicando uma associação entre consumo desses refrigerantes e doença renal crônica (Quadro 14).

Quadro 14. Associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente e riscos de doença renal

Estudo	Tipo de edulcorantes	Direção da Associação	Resultados
Cheungpasitporn et al; 2014 ¹⁸	Refrigerante adoçado artificialmente	(+)	Doença renal crônica (DRC) foi associada ao consumo de refrigerante adoçado artificialmente em comparação com grupos de controle na análise agrupada de um estudo de caso-controle, um estudo transversal e duas coortes prospectivas (RR 1,33, IC 95% 0,82–2,15; I ² 84%).
Lo; 2021 ²⁶	Refrigerante adoçados artificialmente	(+)	DRC foi associada com o alto consumo de refrigerantes adoçados artificialmente em comparação com o baixo consumo em um estudo de caso-controle e duas coortes prospectivas com 19.995 participantes incluídos na meta-análise (RR 1,40; IC 95% 0,65 a 3,02; I ² = 88,6%; p para heterogeneidade < 0,0001).

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) resultado indica que o consumo de edulcorantes está associado aos riscos à saúde humana, (0) resultado indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; DRC - doença renal crônica; I² - índice de heterogeneidade; IC - Intervalo de confiança; p - significância estatística; RR - risco relativo.

5.12 Mortalidade por todas as causas

Dois revisões sistemáticas^{27,33}, classificadas como de confiança criticamente baixa, apresentaram resultados mostrando associação entre consumo de bebidas adoçadas artificialmente e mortalidade por todas as causas. Uma das RS aponta uma relação dose-resposta³³ (Quadro 15).

Quadro 15. Associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente e mortalidade por todas as causas

Estudo	Tipo de Edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Meng et al; 2021 ²⁷	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(+)	Mortalidade por todas as causas foi associada ao risco 15% maior com a ingestão de BAA (RR 1,15; IC 95% 1,06 a 1,24; I ² = 78,9%) em estudos de coorte.

Estudo	Tipo de Edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Qin et al; 2020 ³³	Bebidas adoçadas artificialmente (BAA)	(+)	Mortalidade por todas as causas foi associada a ingestão mais alta de BAA comparado a mais baixa (RR 1,15; IC 95% 1,07 a 1,23; I ² = 77,8%) na meta-análise de estudos de coorte prospectivos. A meta-análise sobre dose-resposta apresentou o RR de 1,06 para cada ingestão adicional de 250 ml/dia de BAA (IC 95% 1,02 a 1,10; I ² = 80,8%).

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; BAA - bebidas adoçadas artificialmente; I² - índice de heterogeneidade; IC - Intervalo de confiança; ml - mililitro; RR - risco relativo.

5.13 Depressão ou alterações cognitivas

Uma revisão sistemática³⁸ que apresentou conflito de interesses, de confiança criticamente baixa, avaliou a associação entre o consumo de adoçantes não açucarados e depressão e/ou alterações cognitivas. A maioria dos resultados provenientes de poucos estudos de coorte mostram associação com depressão, com apenas um resultado nulo (Quadro 16).

Quadro 16. Associação entre o consumo de edulcorantes/adoçantes não nutritivos e depressão ou alterações cognitivas

Estudo	Tipo de Edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Toews et al; 2019 ³⁸	Adoçantes não açucarados (ANA)	(+)	Depressão foi associada ao consumo de adoçantes não açucarados comparado com nenhuma ingestão em um estudo de coorte com 263.923 participantes (OR 1,14; IC 95% 1,02 a 1,27).
		(+)	Depressão foi associado a consumo de dose mais elevada de aspartame em comparação com aquelas que consomem a dose mais baixa, indicado por evidências de um ensaio clínico randomizado cruzado.
		(0)	Estados de humor auto-avaliados, comportamento e desempenho cognitivo não mostraram diferenças entre os grupos de crianças que receberam ANA e aquelas que não receberam, conforme estudo de coorte.
		(+)	Desempenho neurocognitivo significativamente pior foi relatado em testes de habilidades cognitivas em crianças que receberam ANA em comparação com as que receberam açúcar, segundo ECR com 386 participantes.

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; ANA - Adoçantes não açucarados; ECR - ensaio clínico randomizado; IC - Intervalo de confiança; OR - Razão de chances (*odds ratio*).

5.14 Doença hepática

Uma revisão sistemática³⁹, de confiança criticamente baixa, apresenta o resultado de um único estudo transversal, mostrando que não houve associação entre consumo de refrigerante adoçado artificialmente e doença hepática (Quadro 17).

Quadro 17. Associação entre o consumo de bebidas adoçadas artificialmente e risco de doença hepática

Estudo	Tipo de Edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Wijarnpreecha et al; 2016 ³⁹	Refrigerante adoçado artificialmente	(0)	Doença hepática gordurosa não alcoólica não foi associada ao aumento significativo de risco em um estudo transversal (OR 0,91; IC 95% 0,66 a 1,24).

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; IC - Intervalo de confiança; OR - razão de chances (odds ratio).

5.15 Eventos gastrointestinais

Uma revisão sistemática³⁶, de confiança criticamente baixa, mostra que houve associação entre o consumo de edulcorantes/adoçantes não nutritivos e alterações hormonais e microbianas intestinais. Esses resultados, porém, se referem a apenas dois estudos primários (Quadro 12).

Quadro 12. Associação entre o consumo de edulcorantes/adoçantes não nutritivos e eventos gastrointestinais

Estudo	Tipo de Edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Spencer et al; 2016 ³⁶	Adoçantes artificiais; Sucralose	(+)	Hormônios incretina glucagon-like-peptide-1, polipeptídeo inibitório gástrico, Peptide YY e colecistoquinina mostraram aumento associado ao uso de adoçantes artificiais (evidência de alterações na motilidade gastrointestinal é principalmente indireta, por meio de seus efeitos sobre a secreção de hormônios incretina e serotonina). Desenho do estudo não detalhado.
	Sacarina	(+)	Alterações microbianas intestinais caracterizadas por aumentos na Filo Enterobacteriaceae, Deltaproteobacteria e Actinobacteria foram associadas ao consumo de sacarina em um estudo de coorte com 172 indivíduos.

Nota: (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos.

5.16 Infertilidade masculina

Uma revisão sistemática⁶, de confiança criticamente baixa, apresentou o resultado de um estudo caso-controle, mostrando não haver associação entre o consumo de ciclamato ou seu metabólito ciclohexilamina e infertilidade masculina (Quadro 19).

Quadro 19. Associação entre o consumo de edulcorantes/adoçantes não nutritivos e risco de infertilidade masculina

Estudo	Tipo de Edulcorante	Direção da Associação	Resultados
Bernardo et al; 2016 ⁶	Ciclamato ou seu metabólito ciclohexilamina	(0)	Infertilidade masculina não esteve associada significativamente ao consumo de ciclamato, em um estudo de caso-controle com 405 casos de infertilidade clinicamente definida (30 - 50 anos) e 379 controles.

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** (+) indica que o consumo de edulcorantes está associado ao risco de agravos à saúde, (0) indica que o consumo de edulcorantes não tem associação com o risco de agravo, (?) indica resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos.

6. Eventos adversos

Um estudo³¹ relatou resultados sobre eventos adversos relacionados ao consumo de edulcorantes. A classificação da confiança nos resultados foi criticamente baixa⁸. Os eventos adversos relacionados ao consumo de Glicosídeos de esteviol foram: náusea, dor e plenitude abdominal, gastroenterite, dor de cabeça, tontura e mialgia. Em um ensaio clínico randomizado, náuseas, plenitude abdominal e vômitos foram graves o suficiente para interromper o tratamento com esteviosídeo.

7. Considerações finais

Esta revisão rápida identificou 29 revisões sistemáticas que investigaram a relação entre o consumo de edulcorantes e possíveis riscos à saúde humana. Os achados foram categorizados em 11 grupos de desfechos, descritos a seguir.

(1) Eventos cardiovasculares e fatores de risco cardiovascular

Quatro RS^{14,31,32,38} apresentaram 4 associações positivas e 8 associações nulas. Os resultados foram observados em relação ao consumo de adoçantes não nutritivos, glicosídeos de esteviol, rebaudiosídeo A puro, sucralose, aspartame e adoçantes não açucarados. Um estudo indica que o consumo de adoçantes não nutritivos aumentou o risco de hipertensão arterial e acidente vascular cerebral, apontando uma relação dose-resposta entre consumo e risco¹⁴.

Sete RS^{15,19,22,27,30,33,40} apresentaram 10 associações positivas e 1 associação nula. Os resultados foram observados em relação ao consumo de bebidas adoçadas artificialmente, refrigerante adoçado artificialmente e bebidas açucaradas de baixa caloria. A maioria dos

resultados indica que o consumo de edulcorantes aumenta o risco de eventos cardiovasculares, particularmente hipertensão arterial sistêmica e acidente vascular cerebral.

(2) Peso corporal e outras medidas antropométricas

Quatro RS^{14,21,23,34} apresentaram 6 associações positivas, 3 associações nulas e 1 associação conflitante em relação ao consumo de adoçantes não nutritivos.

Três RS^{16,33,35} apresentaram 3 associações positivas e 1 associação nula em relação ao consumo de refrigerantes e bebidas adoçadas artificialmente.

(3) Neoplasias

Cinco RS^{6,24,29,37,38} apresentaram 6 associações positivas e 9 associações nulas em relação ao consumo de adoçantes artificiais, aspartame, sacarina e adoçantes não açucarados. A maioria dos resultados mostrou não haver associação. Porém duas revisões indicaram associação com câncer do sistema urinário^{24,29}. Os resultados que apontam associação com alguns tipos de cânceres são provenientes de poucos estudos primários.

Quatro RS^{6,25,37,41} apresentaram 1 associação positiva e 7 associações nulas em relação ao consumo de bebidas adoçadas artificialmente e bebidas dietéticas contendo adoçantes artificiais. A maioria dos resultados mostrou não haver associação. O resultado que indica associação com leucemia é proveniente de poucos estudos primários.

(4) Diabetes mellitus tipo 2

Duas RS^{14,20} apresentaram 2 associações positivas e 1 associação nula. Os resultados foram observados em relação ao consumo de: adoçantes não nutritivos e adoçantes de baixa energia, indicando possível risco aumentado para desenvolvimento de diabetes.

Cinco RS^{6,27,33} apresentaram 2 associações positivas e 1 associação nula. Os resultados foram observados em relação ao consumo de bebidas adoçadas artificialmente e apontaram um possível risco aumentado para desenvolvimento de diabetes.

(5) Período gestacional

Uma RS⁶ apresentou 1 associação nula para o resultado de tumor cerebral em crianças em relação ao consumo de aspartame durante a gestação.

Três RS^{6,17,28} apresentaram 7 associações positivas e 3 associações nulas. Os resultados em relação ao consumo de bebidas adoçadas artificialmente, indicaram associação com parto prematuro, maior ganho de peso da gestante e do recém-nascido. Alguns estudos apontam possível risco para desenvolvimento de asma em crianças de mães que consumiram bebidas adoçadas artificialmente durante a gestação.

(6) Doença renal

Uma RS³⁸ apresentou 1 associação nula e 1 associação contraditória do consumo de adoçantes não açucarados, em relação ao resultado de concentração de creatina.

Duas RS^{18,26} apresentaram 2 associações positivas do consumo de refrigerante adoçado artificialmente, mostrando possível risco para doença renal crônica.

(7) Mortalidade por todas as causas

Duas RS^{27,33} apresentaram 2 associações positivas em relação ao consumo de bebidas adoçadas artificialmente.

(8) Depressão ou alterações cognitivas

Uma RS³⁸ apresentou 3 associações positivas com quadro de depressão e 1 associação nula em relação ao consumo de adoçantes não açucarados.

(9) Doença hepática

Uma RS³⁹ apresentou associação nula em relação ao consumo de refrigerante adoçado artificialmente e doença hepática gordurosa não alcoólica.

(10) Eventos gastrointestinais

Uma RS³⁶ apresentou 2 associações positivas em relação aos adoçantes artificiais, sucralose e sacarina, como alterações hormonais e da microbiota intestinal.

(11) Infertilidade masculina

Uma RS⁶ apresentou associação nula entre o consumo de ciclamato e infertilidade masculina.

Eventos adversos

Uma RS³¹ investigou eventos adversos relacionados ao consumo de glicosídeos de esteviol. Os seguintes eventos foram citados: náusea, dor e plenitude abdominal, gastroenterite, dor de cabeça, tontura e mialgia.

Lacunas do conhecimento

Os estudos incluídos nesta revisão rápida avaliaram os efeitos do uso de edulcorantes de mesa ou de bebidas fabricadas com a adição de edulcorantes. As buscas não recuperaram estudos que avaliaram o impacto de alimentos fabricados com a adição de edulcorantes. Também não foram recuperados estudos que apresentassem resultados do uso de edulcorantes durante a gestação sobre o feto ou recém-nascido (como por exemplo, diminuição do cordão umbilical ou retardo do crescimento fetal). Estas parecem, portanto, questões a serem exploradas em pesquisas futuras.

8. Referências

1. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, Khandpur N, Cediel G, Neri D, Martinez-Steele E, Baraldi LG, Jaime PC. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019 Apr;22(5):936-941.
2. Roque, VS. Utilização de adoçantes e edulcorantes na elaboração de flans para diabéticos e obesos. Monografia (Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2000.
3. FoRC - Food Research Center. Edulcorantes: consumo deve ser moderado e consciente. Centro de Pesquisa em Alimentos, Alimentos sem mitos. s.d. [Acesso em: 26 abr 2022]. Disponível em: <http://alimentossemmitos.com.br/edulcorantes-consumo-deve-ser-moderado-e-consciente?fbclid=IwAR2LMWkbfut74XUj2weZt-pbV2JqyeEt14fEmmSuOLlg9DEfKYTJ7vFRnCM>.
4. Brasil. Poder Executivo. Resolução RDC nº 18, de 24 de março de 2008. Dispõe sobre o regulamento técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2008.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Gerência-Geral de Alimentos. Gerência de Avaliação de Risco e Eficácia de Alimentos. Perguntas e Respostas: aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia. Brasília, DF, 2022.
6. Bernardo WM, Simões RS, Buzzini RF, Nunes VM, Glina FPA. Adverse effects of the consumption of artificial sweeteners - Systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;62(2):120–2.
7. Debras C, Chazelas E, Srour B, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, et al. (2022) Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS Med* 19(3): e1003950. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003950>
8. NHS. The truth about sweeteners. [Acesso em: 26 abr 2022]. Disponível em: <https://www.nhs.uk/live-well/eat-well/food-types/are-sweeteners-safe/>.
9. Malik, V. S. *et al.* Long-Term Consumption of Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Mortality in US Adults. *Circulation* 139, 2113–2125 (2019).
10. CNF. Recomendação CFN nº 3/2016 – Sucralose. [Acesso em: 26 abr 2022]. Disponível em: <https://www.cfn.org.br/index.php/noticias/recomendacao-cfn-no-32016-sucralose/>.
11. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5: 210.
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.
13. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* 2018; 18: 51.

14. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Cmaj*. 2017;189(28):E929–39.
15. Bhagavathula AS, Rahmani J, Vidyasagar K, Tesfaye W, Khubchandani J. Sweetened beverage consumption and risk of cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2022;16(4):102462.
16. Brown RJ, De Banate MA, Rother KI. Artificial sweeteners: A systematic review of metabolic effects in youth. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(4):305–12.
17. Cai C, Sivak A, Davenport MH. Effects of prenatal artificial sweeteners consumption on birth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2021;24(15):5024–33.
18. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O’Corragain OA, Edmonds PJ, Kittanamongkolchai W, Erickson SB. Associations of sugar-sweetened and artificially sweetened soda with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology*. 2014;19(12):791–7.
19. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Edmonds PJ, Srivali N, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(7):587–93.
20. Greyling A, Appleton KM, Raben A, Mela DJ. Acute glycemic and insulinemic effects of low-energy sweeteners: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(4):1002–14.
21. Karalexi MA, Mitrogiorgou M, Georgantzi GG, Papaevangelou V, Fessatou S. Non-Nutritive Sweeteners and Metabolic Health Outcomes in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2018;197:128-133.e2.
22. Kim Y, Je Y. Prospective association of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake with risk of hypertension. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(4):242–53.
23. Laviada-Molina H, Molina-Segui F, Pérez-Gaxiola G, Cuello-García C, Arjona-Villicaña R, Espinosa-Marrón A, et al. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020;21(7):e13020.
24. Liu L, Zhang P, Wang Y, Cui W, Li D. The relationship between the use of artificial sweeteners and cancer: A meta-analysis of case–control studies. *Food Sci Nutr*. 2021;9(8):4589–97.
25. Llahá F, Gil-Lespinard M, Unal P, de Villasante I, Castañeda J, Zamora-Ros R. Consumption of Sweet Beverages and Cancer Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2021;13(2).

26. Lo WC, Ou SH, Chou CL, Chen JS, Wu MY, Wu MS. Sugar- and artificially-sweetened beverages and the risks of chronic kidney disease: a systematic review and dose–response meta-analysis. *J Nephrol.* 2021;34(6):1791–804.
27. Meng Y, Li S, Khan J, Dai Z, Li C, Hu X, et al. Sugar-and artificially sweetened beverages consumption linked to type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and all-cause mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients.* 2021;13(8).
28. Miranda C. Influence of ultra-processed foods consumption during pregnancy on baby’s anthropometric measurements, from birth to the first year of life: A systematic review. *Rev Bras Saude Matern Infant.* 2021;21:9–26.
29. Mishra A, Ahmed K, Froghi S, Dasgupta P. Systematic review of the relationship between artificial sweetener consumption and cancer in humans: Analysis of 599,741 participants. *Int J Clin Pract.* 2015;69(12):1418–26.
30. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2016;70(10):791–805.
31. Onakpoya IJ, Heneghan CJ. Effect of the natural sweetener, steviol glycoside, on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(12):1575–87.
32. Pham H, Phillips LK, Jones KL. Acute effects of nutritive and non-nutritive sweeteners on postprandial blood pressure. *Nutrients.* 2019;11(8).
33. Qin P, Li Q, Zhao Y, Chen Q, Sun X, Liu Y, et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(7):655–71.
34. Reid AE, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, Mann A, et al. Early exposure to nonnutritive sweeteners and long-term metabolic health: A systematic review. *Pediatrics.* 2016;137(3):e20153603.
35. Ruanpeng D, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harindhanavudhi T. Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: A systematic review and meta-analysis. *Qjm.* 2017;110(8):513–20.
36. Spencer M, Gupta A, Van Dam L, Shannon C, Menees S, Chey WD. Artificial sweeteners: A systematic review and primer for gastroenterologists. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(2):168–80.
37. Tepler A, Hoffman G, Jindal S, Narula N, Shah SC. Intake of artificial sweeteners among adults is associated with reduced odds of gastrointestinal luminal cancers: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Nutr Res.* 2021;93:87–98.
38. Toews I, Lohner S, Küllenberg De Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: Systematic review and meta-

analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. Vol. 364, BMJ (Online). 2019. p. k4718. A

39. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Edmonds PJ, Cheungpasitporn W. Associations of sugar-and artificially sweetened soda with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Qjm*. 2016;109(7):461–6.
40. Yin J, Zhu Y, Malik V, Li X, Peng X, Zhang FF, Shan Z, Liu L. Intake of Sugar-Sweetened and Low-Calorie Sweetened Beverages and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2021;12(1):89-101.
41. Zhang YB, Jiang YW, Chen JX, Xia PF, Pan A. Association of Consumption of Sugar-Sweetened Beverages or Artificially Sweetened Beverages with Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr [Internet]*. 2021;12(2):374–83.
42. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* 2021; 10: 89.

Responsáveis pela elaboração

Elaboradores

Emanuelly Camargo Tafarello

Biomédica, especialista em Saúde Coletiva
Assistente de pesquisa, bolsista Fiocruz Brasília
<http://lattes.cnpq.br/2562253084890374>

Jessica De Lucca Da Silva

Psicóloga, especialista em Saúde Coletiva
Assistente de pesquisa, bolsista Fiocruz Brasília
<http://lattes.cnpq.br/0778220737989360>

Lincoln Moreira de Jesus Menezes

Cientista Social, especialista em Saúde Coletiva.
Assistente de pesquisa, bolsista Fiocruz Brasília
<http://lattes.cnpq.br/2272464359257062>

Fernando Meirinho Domene

Psicólogo, especialista em Saúde Coletiva
Assistente de pesquisa, bolsista Fiocruz Brasília
<http://lattes.cnpq.br/3288793666561127>

Jaqueline Dourado Lins

Nutricionista, especialista em Saúde Coletiva.
Assistente de pesquisa, bolsista Fiocruz Brasília
<http://lattes.cnpq.br/4684205072659024>

Jéssica Cumpian Silva

Nutricionista, mestre e doutora em Ciências.
Assistente de pesquisa, bolsista Fiocruz Brasília
<http://lattes.cnpq.br/2261978035680654>

Lumi Sano Shine

Coordenação

Jorge Otávio Maia Barreto

Pesquisador em Saúde Pública, Fiocruz Brasília
<http://lattes.cnpq.br/664588881299182>

Declaração de potenciais conflitos de interesse dos elaboradores

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Financiamento

Esta revisão rápida foi comissionada e subsidiada pelo Ministério da Saúde, no âmbito do projeto GEREB-010-FIO-20

Link de acesso ao protocolo desta Síntese Rápida:

https://www.dropbox.com/s/2vpuo4009otbdp9/33_Protocolo_Risco_Edulcorantes_final.pdf

Psicóloga, especialista em Saúde Coletiva

Assistente de pesquisa, bolsista Fiocruz Brasília
<http://lattes.cnpq.br/9346726781375749>

Maiara Pereira Leite

Psicóloga, especialista em Saúde Coletiva
Assistente de pesquisa, bolsista Fiocruz Brasília
<http://lattes.cnpq.br/9104295347318736>

Arthur Gobatti Mota

Psicólogo, especialista em Saúde Coletiva
Assistente de pesquisa, bolsista Fiocruz Brasília
<http://lattes.cnpq.br/8730529912151186>

Roberta Crevelário de Melo

Gerontóloga, pós-graduada em Saúde Coletiva e
Avaliação de Tecnologia em Saúde e especialista
em Informática em Saúde.

Assistente de pesquisa, Instituto de Saúde - SES/SP
<http://lattes.cnpq.br/3707606192544178>

Letícia Aparecida Lopes Bezerra da Silva

Obstetriz, especialista em Saúde Coletiva
Assistente de pesquisa, Instituto de Saúde - SES/SP
<http://lattes.cnpq.br/0923884031059013>

Tereza Setsuko Toma

Pesquisadora colaboradora
Instituto de Saúde - SES/SP
<http://lattes.cnpq.br/3621675012351921>

Apêndices

Apêndice 1. Quadro 1. Termos e resultados das estratégias de busca

Base	Data	Estratégia	Resultado
PubMed	18/05/2022	<p>((((((((((Sweetening Agents) OR (Nutritive Sweeteners)) OR (Non-Nutritive Sweeteners)) OR (Artificially Sweetened Beverages)) OR (Stevia)) OR (Saccharin)) OR (Cyclamates)) OR (aspartame)) OR (sweeteners)) AND (((((((((((((Disease) OR (Chronic Disease)) OR (Aggression)) OR (Alzheimer Disease)) OR (Depressive Disorder)) OR (Suicidal Ideation)) OR (Mood Disorders)) OR (Migraine Disorders)) OR (Neoplasms)) OR (Fetal Growth Retardation)) OR (Umbilical Cord)) OR (Infant, Low Birth Weight)) OR (Obesity)) OR (Overweight)) OR (Cardiovascular disease)) OR (Microbiota))</p> <p>Filters applied: Systematic Review, Humans. Interface: Advanced.</p>	432
LILACS	18/05/2022	<p>edulcorantes OR sacarina OR aspartame OR stevia AND (db:("LILACS") AND type_of_study:(("systematic_reviews")))</p> <p>Filters applied: LILACS, Revisão Sistemática. Interface: Busca avançada.</p>	7
Embase	18/05/2022	<p>sweetening agent'/exp OR 'sweetening agent' OR 'artificial sweetener'/exp OR 'artificial sweetener' OR 'artificial sweetening'/exp OR 'artificial sweetening' OR 'artificial sweetening agent'/exp OR 'artificial sweetening agent' OR 'sweetener'/exp OR 'sweetener' OR 'sweeteners'/exp OR 'sweeteners' OR 'sweetening agents'/exp OR 'sweetening agents' OR 'nutritive sweetener'/exp OR 'nutritive sweetener' OR 'nutritive sweeteners'/exp OR 'nutritive sweeteners' OR 'nonnutritive sweetener'/exp OR 'nonnutritive sweetener' OR 'non nutritive sweetener'/exp OR 'non nutritive sweetener' OR 'non nutritive sweeteners'/exp OR 'non nutritive sweeteners' OR 'non-nutritive sweetener'/exp OR 'non-nutritive sweetener' OR 'non-nutritive sweeteners'/exp OR 'non-nutritive sweeteners' OR 'nonnutritive sweeteners'/exp OR 'nonnutritive sweeteners' OR 'artificially sweetened beverage'/exp OR 'artificially sweetened beverage' OR 'artificially sweetened beverages'/exp OR 'artificially sweetened beverages' OR 'stevia'/exp OR stevia OR 'saccharin'/exp OR saccharin OR 'benzoic sulfimide'/exp OR 'benzoic sulfimide' OR 'benzosulfimide'/exp OR benzosulfimide OR 'benzosulphimide'/exp OR benzosulphimide OR 'garantose'/exp OR garantose OR 'glucid'/exp OR glucid OR 'glucide'/exp OR glucide OR 'gluside'/exp OR gluside OR 'hermesetas'/exp OR hermesetas OR 'ortho sulfobenzimide'/exp OR 'ortho sulfobenzimide' OR 'ortho sulfobenzoic acid imide'/exp OR 'ortho sulfobenzoic acid imide' OR 'r glucide'/exp OR 'r glucide' OR 'saccharin insoluble'/exp OR 'saccharin insoluble' OR 'saccharine'/exp OR saccharine OR 'saccharinol'/exp OR saccharinol OR 'saccharinose'/exp OR saccharinose OR 'saccharoid'/exp OR saccharoid OR 'saccharol'/exp OR saccharol OR 'sweet n low'/exp OR 'sweet n low' OR 'sweeta'/exp OR sweeta OR 'sweetex'/exp OR sweetex OR 'sweetnin'/exp OR sweetnin OR 'sykose'/exp OR sykose OR 'willosetten'/exp OR willosetten OR 'cyclamate sodium'/exp OR 'cyclamate sodium' OR 'asugrin'/exp OR asugrin OR 'cyclamate'/exp OR cyclamate OR 'cyclamates'/exp OR cyclamates OR 'cyclamic acid sodium salt'/exp OR 'cyclamic acid sodium salt' OR 'ibiosuc'/exp OR ibiosuc OR 'sodium cyclamate'/exp OR 'sodium cyclamate' OR 'sucaryl'/exp OR sucaryl OR 'sukriso'/exp OR sukriso) AND ('diseases'/exp OR diseases OR 'disease'/exp OR disease OR 'disorder'/exp OR disorder OR 'disorders'/exp OR disorders OR 'illness'/exp OR illness OR 'sickness'/exp OR sickness OR 'chronic disease'/exp OR 'chronic disease' OR 'chronic illness'/exp OR 'chronic illness' OR 'aggression'/exp OR aggression OR 'aggressive attitude'/exp OR 'aggressive attitude' OR 'aggressive behavior'/exp OR 'aggressive behavior' OR 'aggressive behaviour'/exp OR 'aggressive behaviour' OR 'aggressive reaction'/exp OR 'aggressive reaction' OR 'counter aggression'/exp OR 'counter aggression' OR 'counteraggression'/exp OR counteraggression OR 'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease' OR 'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease' OR 'alzheimer dementia'/exp OR 'alzheimer dementia' OR 'alzheimer fibrillary</p>	205

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Base	Data	Estratégia	Resultado
		<p>change'/exp OR 'alzheimer fibrillary change' OR 'alzheimer fibrillary lesion'/exp OR 'alzheimer fibrillary lesion' OR 'alzheimer neurofibrillary change'/exp OR 'alzheimer neurofibrillary change' OR 'alzheimer neurofibrillary degeneration'/exp OR 'alzheimer neurofibrillary degeneration' OR 'alzheimer neuron degeneration'/exp OR 'alzheimer neuron degeneration' OR 'alzheimer perusini disease'/exp OR 'alzheimer perusini disease' OR 'alzheimer sclerosis'/exp OR 'alzheimer sclerosis' OR 'alzheimer syndrome'/exp OR 'alzheimer syndrome' OR 'alzheimers disease'/exp OR 'alzheimers disease' OR 'cortical sclerosis' OR diffuse OR 'diffuse cortical sclerosis'/exp OR 'diffuse cortical sclerosis' OR 'late onset alzheimer disease'/exp OR 'late onset alzheimer disease' OR 'depression'/exp OR depression OR 'central depression'/exp OR 'central depression' OR 'clinical depression'/exp OR 'clinical depression' OR 'depressive disease'/exp OR 'depressive disease' OR 'depressive disorder'/exp OR 'depressive disorder' OR 'depressive episode'/exp OR 'depressive episode' OR 'depressive illness'/exp OR 'depressive illness' OR 'depressive personality disorder'/exp OR 'depressive personality disorder' OR 'depressive state'/exp OR 'depressive state' OR 'depressive symptom'/exp OR 'depressive symptom' OR 'depressive syndrome'/exp OR 'depressive syndrome' OR 'mental depression'/exp OR 'mental depression' OR 'parental depression'/exp OR 'parental depression' OR 'suicidal ideation'/exp OR 'suicidal ideation' OR 'suicidal thought'/exp OR 'suicidal thought' OR 'suicidal thoughts'/exp OR 'suicidal thoughts' OR 'suicide ideation'/exp OR 'suicide ideation' OR 'suicide thought'/exp OR 'suicide thought' OR 'suicide thoughts'/exp OR 'suicide thoughts' OR 'mood disorder'/exp OR 'mood disorder' OR 'affective disorder'/exp OR 'affective disorder' OR 'affective disorders'/exp OR 'affective disorders' OR 'affective disturbance'/exp OR 'affective disturbance' OR 'affective illness'/exp OR 'affective illness' OR 'mood disorders'/exp OR 'mood disorders' OR 'mood disturbance'/exp OR 'mood disturbance' OR 'mood disturbances'/exp OR 'mood disturbances' OR 'migraine'/exp OR migraine OR 'familial migraine'/exp OR 'familial migraine' OR 'hemicrania'/exp OR hemicrania OR 'migraine disorders'/exp OR 'migraine disorders' OR 'migrainous headache'/exp OR 'migrainous headache' OR 'status hemicranicus'/exp OR 'status hemicranicus' OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm OR 'acral tumor'/exp OR 'acral tumor' OR 'acral tumour'/exp OR 'acral tumour' OR 'neoplasia'/exp OR neoplasia OR 'neoplasms'/exp OR neoplasms OR 'neoplastic disease'/exp OR 'neoplastic disease' OR 'neoplastic entity'/exp OR 'neoplastic entity' OR 'neoplastic mass'/exp OR 'neoplastic mass' OR 'tumor'/exp OR tumor OR 'tumoral entity'/exp OR 'tumoral entity' OR 'tumoral mass'/exp OR 'tumoral mass' OR 'tumorous entity'/exp OR 'tumorous entity' OR 'tumorous mass'/exp OR 'tumorous mass' OR 'tumour'/exp OR tumour OR 'tumoural entity'/exp OR 'tumoural entity' OR 'tumoural mass'/exp OR 'tumoural mass' OR 'tumourous entity'/exp OR 'tumourous mass'/exp OR 'tumourous mass' OR 'intrauterine growth retardation'/exp OR 'intrauterine growth retardation' OR 'congenital hypotrophy'/exp OR 'congenital hypotrophy' OR 'fetal growth disorder'/exp OR 'fetal growth disorder' OR 'fetal growth retardation'/exp OR 'fetal growth retardation' OR 'fetus growth disorder'/exp OR 'fetus growth disorder' OR 'fetus growth retardation'/exp OR 'fetus growth retardation' OR 'foetal growth retardation'/exp OR 'foetal growth retardation' OR 'growth retardation in utero'/exp OR 'growth retardation in utero' OR 'in utero growth restriction'/exp OR 'in utero growth restriction' OR 'in utero growth retardation'/exp OR 'in utero growth retardation' OR 'intra-uterine growth restriction'/exp OR 'intra-uterine growth restriction' OR 'intra-uterine growth retardation'/exp OR 'intra-uterine growth retardation' OR 'intrauterine growth restriction'/exp OR 'intrauterine growth restriction' OR 'iugr (intrauterine growth retardation)'/exp OR 'iugr (intrauterine growth retardation)' OR 'prenatal growth retardation'/exp OR 'prenatal growth retardation' OR 'retarded intrauterine growth'/exp OR 'retarded intrauterine growth' OR 'umbilical cord'/exp OR 'umbilical cord' OR 'uniculus umbilicalis' OR 'umbilicus cord'/exp OR 'umbilicus cord' OR 'low birth weight'/exp OR 'low birth weight' OR 'lbw infant'/exp OR 'lbw infant' OR 'lbw neonate'/exp OR 'lbw neonate' OR 'lbw newborn'/exp OR 'lbw newborn' OR 'low birth weight infant'/exp OR 'low birth weight infant' OR 'low birthweight'/exp OR 'low birthweight' OR 'neonatal underweight'/exp OR 'neonatal underweight' OR 'obesity'/exp OR obesity OR 'adipose tissue hyperplasia'/exp OR 'adipose tissue hyperplasia' OR 'adipositas'/exp OR adipositas OR 'adiposity'/exp OR adiposity OR</p>	

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Base	Data	Estratégia	Resultado
		'alimentary obesity'/exp OR 'alimentary obesity' OR 'corpulency'/exp OR corpulency OR 'fat overload syndrome'/exp OR 'fat overload syndrome' OR 'nutritional obesity'/exp OR 'nutritional obesity' OR 'obesitas'/exp OR obesitas OR 'overweight'/exp OR overweight OR 'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular disease' OR 'angiocardopathy'/exp OR angiocardopathy OR 'angiocardiovascular disease'/exp OR 'angiocardiovascular disease' OR 'cardiovascular complication'/exp OR 'cardiovascular complication' OR 'cardiovascular diseases'/exp OR 'cardiovascular diseases' OR 'cardiovascular disorder'/exp OR 'cardiovascular disorder' OR 'cardiovascular disturbance'/exp OR 'cardiovascular disturbance' OR 'cardiovascular lesion'/exp OR 'cardiovascular lesion' OR 'cardiovascular syndrome'/exp OR 'cardiovascular syndrome' OR 'cardiovascular vegetative disorder'/exp OR 'cardiovascular vegetative disorder' OR 'major adverse cardiovascular event'/exp OR 'major adverse cardiovascular event' OR 'microflora'/exp OR microflora OR 'microbial flora'/exp OR 'microbial flora' OR 'microbiota'/exp OR microbiota) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'systematic review'/de	
Epistemonikos	17/05/2021	(title:(Nutritive Sweeteners) OR abstract:(Nutritive Sweeteners)) OR (title:(Non-Nutritive Sweeteners) OR abstract:(Non-Nutritive Sweeteners)) OR (title:(Artificially Sweetened Beverages) OR abstract:(Artificially Sweetened Beverages)) OR (title:(Saccharin) OR abstract:(Saccharin)) OR (title:(Sweeteners) OR abstract:(Sweeteners)) AND (title:(Disease) OR abstract:(Disease)) OR (title:(Chronic Disease) OR abstract:(Chronic Disease)) OR (title:(Alzheimer Disease) OR abstract:(Alzheimer Disease)) OR (title:(Obesity) OR abstract:(Obesity)) OR (title:(Depressive) OR abstract:(Depressive)) OR (title:(Cardiovascular disease) OR abstract:(Cardiovascular disease)) OR (title:(Microbiota) OR abstract:(Microbiota)) Interface: Advanced search Publication type: Systematic review	63
Total			707

Nota: Foi utilizado o filtro de revisão sistemática nas bases de dados. Fonte: Elaboração própria

Apêndice 2. Estudos excluídos após leitura do texto completo, com justificativa

Estudo
<p>Não é revisão sistemática</p> <p>Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez Díaz RA, Vilchis Valentín D, Almeda-Valdes P. Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. <i>PLoS One</i>. 2016 Aug 18;11(8):e0161264.</p> <p>Manavalan D, Shubrook C, Young CF. Consumption of Non-nutritive Sweeteners and Risk for Type 2 Diabetes: What Do We Know, and Not? <i>Current diabetes reports</i>. 2021;21(12):53.</p> <p>Rosón MI, Martinelli C, Oliva F, Presner N, Rodríguez Masip M, Texido L, et al. Consumo de bebidas endulzadas artificialmente con edulcorantes no nutritivos y su relación con el desarrollo de síndrome metabólico y diabetes tipo 2. <i>Diaeta (B Aires)</i>. 2017;35(159):37-44.</p> <p>Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: review and update. <i>Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)</i>. 2013 ;29(11):1293-9.</p> <p>Tucker RM, Tan SY. Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review. <i>Physiology & behavior</i>. 2017;182:17-26.</p> <p>Walbolt J, Koh Y. Non-nutritive sweeteners and their associations with obesity and type 2 diabetes. <i>J Obe Met Syndr</i>. 2020;29(2):114-23.</p> <p>Resumo de conferência/Pôster em congresso</p> <p>Fernandes, R.; Venkatesh Kamath, B. Artificial sweeteners: Leaving behind bitereffectongut microbiota. <i>Asian J Pharm Clin Res</i>. 2018;11(11).</p> <p>De Carvalho Santos RMP, Liberali R, Pescador R, Moreira TR, Coutinho VF. Sweeteners consumption in diabetes mellitus pregnancy: A systematic review. <i>Diabetol Metab Syndr</i>. 2018;10.</p> <p>Iguacel I, Moreno LA. Sugar and artificially sweetened beverages and the risk of fracture risk: A systematic review and meta-analyses. <i>Osteoporosis Int</i>. 2020;31:S279-S80.</p> <p>Jindal S, Tepler A, Hoffman G, Narula N, Shah S. Artificial Sweeteners Are Associated with Reduced Odds of Gastrointestinal Luminal Cancers, Based on a Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Am J Gastroenterol</i>. 2020;115:S167-S8.</p> <p>Rogers P. Low-calorie sweeteners and weight-a systematic review of human and animal studies. <i>Ann Nutr Metab</i>. 2017;71:130-1.</p> <p>Não aborda os desfechos</p> <p>de la Hunty, A, Gibson, S, Ashwell, M. A review of the effectiveness of aspartame in helping with weight control. <i>Nutr Bull</i>. 2006;31(2):115-28.</p> <p>Lenhart A, Chey WD. A Systematic Review of the Effects of Polyols on Gastrointestinal Health and Irritable Bowel Syndrome. <i>Advances in nutrition (Bethesda, Md)</i>. 2017;8(4):587-96.</p> <p>Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2020;2020(5):CD012885.</p> <p>McGlynn ND, Khan TA, Wang L, Zhang R, Chiavaroli L, Au-Yeung F, et al. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages with Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Netw Open</i>. 2022;5(3):e222092.</p> <p>Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. <i>Am J Clin Nutr</i>. 2014;100(3):765–77.</p> <p>Rogers PJ, Appleton KM. The effects of low-calorie sweeteners on energy intake and body weight: a systematic review and meta-analyses of sustained intervention studies (<i>International Journal of Obesity</i>, (2021), 45, 3, (464-478), 10.1038/s41366-020-00704-2). <i>Int J Obes</i>. 2021;45(9):2139–40.</p> <p>Söderling E, Pienihäkkinen K. Effects of xylitol and erythritol consumption on mutans streptococci and the oral microbiota: a systematic review. <i>Acta Odontol Scand</i>. 2020;78(8):599–608.</p> <p>Ulbricht C, Isaac R, Milkin T, Poole EA, Rusie E, Grimes Serrano JM, Weissner W, Windsor RC, Woods J. An evidence-based systematic review of stevia by the Natural Standard Research Collaboration. <i>Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry</i>. 2010;8(2):113-27.</p> <p>Uldall Torp NM, Thomsen PH. The use of diet interventions to treat symptoms of ADHD in children and adolescents—a systematic review of randomized controlled trials. <i>Nord J Psychiatry</i>. 2020;74(8):558–68.</p> <p>Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. <i>BMC Med</i>. 2011;9:123.</p> <p>Não aborda a exposição</p>

Sadighara P, Safta M, Limam I, Ghanati K, Nazari Z, Karami M, Abedini A. Association between food additives and prevalence of allergic reactions in children: a systematic review. *Reviews on environmental health*. 2022.

Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(1):65-79.

Desfechos intermediários

Movahedian M, Golzan SA, Ashtary-Larky D, Clark CCT, Asbaghi O, Hekmatdoost A. The effects of artificial- and stevia-based sweeteners on lipid profile in adults: a GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;1-17.

Nichol AD, Holle MJ, An R. Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: A systematic review and meta-Analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr [Internet]*. 2018;72(6):796-804.

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice 3. Características gerais das revisões sistemáticas incluídas.

Acrônimos: AA - adoçantes artificiais; ABE - adoçantes de baixa energia; ANN - adoçantes não nutritivos; AUP - alimentos ultraprocessados; BA - bebidas adoçadas; BAA - bebidas adoçadas artificialmente; BEAA - bebidas adoçadas com açúcar; CAF - chronic autonomic failure/insuficiência autonômica crônica; CSBs - bebidas açucaradas de baixa caloria; DCV – doenças cardiovasculares; DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica; DHQ - questionário de história dietética; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; DRC - doença renal crônica; ECRs – ensaios clínicos randomizados; GI – gastrointestinal; GPP - glicose pós-prandial; HPP - hipotensão pós-prandial; IMC – índice de massa corporal; IPP - insulina pós-prandial; mL - mililitro; OH - hipotensão ortostática; PA - pressão arterial sistólica; QFA – questionário de frequência alimentar; SFs - suco de frutas.

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
Azad et al; 2017	Sintetizar evidências abordando a questão: o consumo rotineiro de adoçantes não nutritivos (ANN) por adultos e adolescentes está associado a efeitos cardiometabólicos adversos de longo prazo em ECRs e estudos de coorte prospectivos?.	7 ECRs e 30 estudos de coorte.	EUA (n=15); Espanha (n=2); França (n=1); Reino Unido (n=1); Austrália (n=1); Japão (n=1); Dinamarca (n=1).	1.041 participantes nos ECRs; 405.907 indivíduos nos estudos de coorte.	Participantes obesos e com sobrepeso/hipertensão nos ECRs.	Evidências de pequenos ECRs com seguimento curto (mediana de 6 meses) sugerem que o consumo de ANN não está consistentemente associado a reduções no peso corporal, IMC ou circunferência da cintura. No entanto, em estudos de coorte prospectivos maiores com períodos de acompanhamento mais longos (mediana de 10 anos), a ingestão de ANN está significativamente associada a aumentos modestos de longo prazo em cada uma dessas medidas,	A principal limitação é o inevitável agrupamento de variáveis de exposição e desfecho. Não foram avaliados diferentes tipos ou formulações de ANN porque a maioria dos estudos não relatou essa informação e não foram avaliados os efeitos da dose devido ao número limitado de ECRs e à natureza semiquantitativa do relato da ingestão de ANN em estudos de coorte. Além disso, alguns desfechos cardiometabólicos não puderam ser avaliados individualmente

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>como também está associado a maiores riscos de obesidade, hipertensão, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, acidente vascular cerebral e eventos de doenças cardiovasculares. No entanto, não há dados disponíveis de ECRs para confirmar essas observações. Foi descoberto que o consumo de ANN geralmente não estava associado à perda de peso entre os participantes dos ECRs, exceto em ensaios de longo prazo (≥ 12 meses) com patrocínio da indústria. Novos estudos são necessários para comparar diferentes tipos e formulações de ANN e avaliar o efeito líquido da substituição do açúcar por adoçantes não nutritivos. Dado o uso generalizado e crescente de ANN, é</p>	<p>devido à forma como foram combinados e relatados nos estudos originais. A meta-análise nem sempre foi possível devido às diferenças nos relatórios e à escassez de estudos elegíveis.</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						necessário cautela até que os riscos e benefícios a longo prazo sejam totalmente caracterizados.	
Bernardo et al; 2016	Orientar os profissionais de saúde e o público em geral sobre o uso de adoçantes artificiais (AA) e suas consequências para a saúde.	14 estudos observacionais.	Não informado.	Desfechos em mulheres grávidas: Gestantes (n=59.334); Desfechos em Diabetes tipo 2: homens saudáveis (n = 40.389); Desfechos de Câncer (n=340.045) homens e (n=226.945) mulheres; 6 casos de tumor cerebral em crianças e 94 controles; (n = 7.028) pacientes com hospitalização por doença aguda não neoplásica; 7655 casos; desfechos de infertilidade: 405 casos de infertilidade clinicamente definida (30 a 50 anos) e 379 controles. Faixa etária: Crianças e adultos.	Gestantes; homens saudáveis; pacientes com hospitalização por doença aguda não neoplásica.	1. Consumo diário de refrigerantes adoçados artificialmente por mulheres grávidas pode aumentar a probabilidade de prematuridade. 2. O consumo de bebidas adoçadas artificialmente por gestantes podem estar associadas ao diagnóstico de asma em seus filhos até a idade de 7 anos. 3. Não há associação entre o consumo de aspartame durante a gravidez, lactação ou pela criança e tumor cerebral na infância e na idade adulta. 4. Não há associação entre o consumo de aspartame e risco de câncer hematopoiético.	Não informado.

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>5. Não há associação entre o consumo de açúcar ou outros adoçantes, particularmente aspartame, e o desenvolvimento de câncer no aparelho digestivo e sistema reprodutivo. 6. O consumo de adoçantes artificiais não está associado com o desenvolvimento de câncer de rim ou bexiga em humanos. 7. A associação entre a ingestão de bebidas com AA e diabetes tipo 2 é incerta. 8. Não há associação entre o consumo de ciclamato e infertilidade masculina.</p>	
Bhagavathula et al; 2022	Esta revisão sistemática e metanálise investigou a associação entre bebidas adoçadas (BA) consumo e mortalidade cardiovascular.	8 coortes.	Estados Unidos (n=5); Suécia (n=1); Cingapura (n=1); países europeus (n=10).	1.252.547 indivíduos adultos. A média de idade dos participantes foi de 55,6 ± 6,77 anos.	Indivíduos saudáveis. Havia mais participantes do sexo feminino do que masculino, com uma coorte exclusivamente feminina.	Muitos estudos também indicam a influência de BA na saúde cardiovascular e metabólica. O estudo fornece fortes evidências sobre o impacto de longo prazo do	Alguns dos comportamentos dos participantes registrados nos estudos observacionais podem não considerar a mudança de

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>consumo de BA. Nesta revisão, a mortalidade cardiovascular foi elevada para uma proporção considerável de indivíduos após mais de uma década de seguimento. Esses resultados reforçam o argumento sobre os efeitos prejudiciais à saúde de BA. Embora o público possa não se preocupar com o peso corporal, o aumento do risco de mortalidade cardiovascular devido ao consumo de BA deve ser veiculado em campanhas de promoção e conscientização da saúde pública. Estudos futuros também devem incluir períodos de acompanhamento mais prolongados, delinear os efeitos de BA por tipos e efeitos adversos específicos da população. As mensagens de saúde</p>	<p>comportamento dos participantes ao longo do tempo, o que pode limitar a precisão do nível de consumo de BA. O uso inconsistente da ferramenta de avaliação da ingestão alimentar também pode limitar a generalização desses achados, pois a maioria dos estudos se baseou no QFA em oposição ao DHQ.</p> <p>É importante entender que, entre os estudos incluídos, apenas dois utilizaram o questionário DHQ em oposição ao QFA, o que pode limitar a conclusão que pode ser tirada sobre a validade preditiva do DHQ sobre a mortalidade cardiovascular.</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						pública para a ligação entre BA, obesidade, DCV e risco de mortalidade devem ser comunicadas com mais clareza ao público em geral.	
Brown et al; 2010	Realizar uma revisão sistemática dos efeitos dos adoçantes artificiais na ingestão alimentar, peso e saúde metabólica em crianças.	5 estudos de efeitos agudos na ingestão de alimentos; 3 ECRs; 3 estudos transversais; 6 estudos de coorte prospectivos.	Não informado.	Indivíduos pediátricos de 0 a 18 anos.	Não informado.	Estudos de AA e ingestão alimentar demonstram que a compensação calórica é mais completa em crianças do que em adultos, nos quais a ingestão alimentar é substancialmente influenciada por pistas sociais e comportamentos aprendidos. No entanto, mesmo em crianças, o grau de compensação calórica depende do momento da pré-carga em relação à refeição, bem como da idade da criança e de outras circunstâncias experimentais. Embora nem todos os estudos concordem, a tendência geral é que os AA podem	ECRs em crianças são muito limitados e não demonstram claramente os efeitos metabólicos benéficos ou adversos dos AA.

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>reduzir a ingestão calórica total quando consumidos entre as refeições, mas quando consumidos com as refeições, as crianças podem compensar lanches ou bebidas de baixa caloria aumentando as calorias associadas às refeições. Os poucos pequenos ECRs realizados em crianças não encontraram uma associação entre o consumo de AA e a mudança de peso.</p>	
Cai et al; 2021	Examinar a influência do consumo de adoçante artificial pré-natal nos resultados do nascimento.	10 estudos de coorte e 1 ECR.	Canadá (n=2), Noruega (n=1), Estados Unidos da América (n=3), Dinamarca (n=4) e Reino Unido (n=1).	138 007 mulheres. A média variou de 26 a 32 anos.	<p>Mulheres grávidas; IMC médio pré-gestacional variou de 23 a 28. A maioria dessas mulheres era caucasiana e mais da metade das mulheres tinha um grau pós-secundário.</p> <p>Em relação ao estado de saúde, um estudo incluiu apenas mulheres obesas, enquanto os demais estudos incluíram</p>	<p>Esses dados fornecem evidências de "baixa" certeza de uma relação entre o consumo diário de AA durante a gravidez e desfechos adversos, como o parto prematuro. O consumo diário de AA durante a gravidez pode ter importantes implicações para a saúde a curto e longo prazo em mulheres e seus filhos. No</p>	<p>Reconhece-se as restrições éticas dos ECRs e não havia ECRs disponíveis em relação ao consumo pré-natal de AA. Como resultado, metanálises de dados observacionais às vezes são necessárias para abordar questões para as quais as evidências aleatórias são insuficientes ou ausentes. Assim, os</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
					mulheres de todas as categorias de IMC.	entanto, mais estudos prospectivos com um período de acompanhamento mais longo são urgentemente necessários para elaborar recomendações conclusivas sobre o efeito prejudicial da AA na saúde materno-infantil.	achados da revisão se basearam em dados observacionais que podem sugerir associação, mas não causalidade. No entanto, a análise atual tenta eliminar essa possibilidade usando dados ajustados quando disponíveis, para controlar possíveis co-variáveis já é considerado no modelo. Os dados retirados de estudos observacionais também aumentaram a heterogeneidade e reduziram a certeza das evidências. Além disso, todos os estudos avaliaram o consumo de AA por meio de medidas autorreferidas, o que aumentou o risco de viés de memória. Além disso, não foi possível avaliar diferentes tipos de AA devido à falta de relatórios dos estudos incluídos. Finalmente, a

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							escassez de estudos elegíveis limitou a capacidade de tirar conclusões para certos vários desfechos.
Cheungpasitporn et al; 2014	Avaliar as associações entre o consumo de refrigerantes adoçados com açúcar e adoçados artificialmente e a doença renal crônica (DRC).	2 de coorte prospectivos, 1 transversal e 1 de caso-controle.	EUA (n=5)	1.981 pacientes.	Pacientes com risco de DRC que consomem ou não refrigerantes adoçados com açúcar ou artificialmente.	O estudo demonstrou aumento estatisticamente significativo do risco de DRC em pacientes que consomem refrigerante adoçado com açúcar, mas não em pacientes que consomem refrigerante adoçado artificialmente. Esta descoberta sugere que o consumo de refrigerante adoçado com açúcar está associado ao DRC e pode ter impacto no gerenciamento clínico e na prevenção primária do DRC em pacientes de alto risco.	Embora todos os estudos incluídos fossem de qualidade moderada a alta (avaliada pela escala de Newcastle–Ottawa), houve algumas limitações. Alguns estudos foram realizados por meio de questionários, sem entrevista estruturada; portanto, pode ter havido uma classificação incorreta de refrigerantes adoçados com açúcar e refrigerantes adoçados artificialmente. Existem heterogeneidades estatísticas na meta análise, as fontes potenciais dessas heterogeneidades incluem diferenças nos métodos de

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							diagnóstico da DRC, definição de exposição (tipo de refrigerante e quantidade de refrigerante consumida), fatores de confusão ajustados e duração do acompanhamento.
Cheungpasitporn et al; 2015	O objetivo desta meta-análise foi avaliar as associações entre o consumo de açúcar e refrigerantes adoçados artificialmente e hipertensão.	5 estudos de coorte e 3 estudos transversais.	EUA (n=4).	382.588 participantes adultos.	Pacientes homens e mulheres com risco de hipertensão que consomem refrigerantes adoçados artificialmente.	O estudo demonstra associações estatisticamente significativas entre consumo de açúcar e refrigerantes adoçados artificialmente e hipertensão. Esse achado pode impactar no manejo clínico e na prevenção primária da hipertensão.	Embora todos os estudos incluídos fossem de qualidade moderada a alta (avaliada pela escala de Newcastle–Ottawa), existem algumas limitações. Quase todos os estudos incluídos foram realizados com questionários sem entrevista estruturada. Por esse motivo, pode ter havido uma possível classificação incorreta de açúcar e refrigerante adoçado artificialmente. Existem heterogeneidades estatísticas na análise completa, as

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							possíveis fontes dessas heterogeneidades incluem a diferença na metodologia de diagnóstico da hipertensão, definição de exposição (tipo de refrigerante e quantidade de refrigerante consumida) e as diferenças nos métodos ajustados por fatores de confusão.
Greyling et al; 2020	Realizar uma revisão sistemática atualizada com meta-análise de estudos controlados de intervenção humana investigando os efeitos agudos da ingestão de adoçantes de baixa energia (ABE) nas respostas de glicose pós-prandial (GPP) e insulina pós-prandial (IPP).	26 desenhos do tipo cruzado (crossover); 34 ensaios com informações sobre respostas GPP (produzindo 55 comparações); 29 ensaios com informações sobre respostas IPP (produzindo 50 comparações); 18 artigos que relataram respostas de glicose e/ou insulina por períodos de tempo < 120 minutos pós-prandial foram	Paquistão (n=1); Estados Unidos da América (n=9); Austrália (n=3); Reino Unido (n=3); Dinamarca (n=3); Líbano (n=1); Índia (n=1); França (n=2); Suíça (n=2); Turquia (n=1).	Um total de 452 participantes individuais participaram das 55 comparações para GPP, e 394 participantes em 50 comparações forneceram dados para IPP. O número de participantes por comparação variou de 6 a 31. A média de idade variou de 18 a 66 anos.	Quarenta e uma comparações incluíram participantes magros saudáveis. As 14 comparações restantes foram compostas por pacientes com diabetes (n = 9 diabetes tipo 2 e n = 1 diabetes tipo 1) e participantes com obesidade, mas sem outra condição de saúde (n = 4).	Esta revisão fornece uma visão geral atualizada de estudos controlados de intervenção humana sobre os efeitos do consumo de ABE em níveis glicêmicos e insulínêmicos pós-prandiais agudos. As análises indicam que em condições agudas, administrado sozinho ou em combinação com um nutriente contendo carga, ABES não exercem um efeito independente	Não havia uma hipótese a priori de que diferentes tipos de ABE difeririam em seus efeitos sobre a mudança média nas respostas GPP ou IPP. Por isso, foi assumido que era apropriado para agrupar os efeitos de diferentes tipos de ABE na mesma metanálise. Surgiram, no entanto, preocupações de que diferentes tipos de ABE podem diferir em seus efeitos

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
		incluídos na síntese qualitativa.				sobre o alteração média na glicemia pós-prandial ou nas respostas à insulina comparado com uma intervenção de controle. Algumas pequenas reduções de IPP, com base em estudos limitados, foram encontrados em estudos envolvendo pacientes com diabetes tipo 2, mas no geral os resultados nulos não parecem diferir sensivelmente pelo tipo de ABE consumido, dose de ABE, ou concentrações de glicose ou insulina em jejum. Uma metanálise de rede post hoc também não indicou evidência de diferença nos efeitos GPP ou IPP para os diferentes tipos de ABE em comparação com entre si ou um tratamento de controle. Como foi sugerido que diferentes tipos de	fisiológicos. Se houver uma hipótese de que os efeitos de ABE específicos podem diferir, então uma meta-análise de rede pode ser mais apropriada à abordagem estatística. Os resultados foram de acordo com as nossas análises principais, sugerindo nenhuma evidência de diferença no GPP ou efeitos IPP para os diferentes tipos de ABE em comparação com um tratamento de controle. O resultado desta análise deve ser interpretado com cautela. Em segundo lugar, a maioria dos estudos incluídos teve tamanhos de amostra, potencialmente obscurecendo possíveis efeitos de intervenção por falta de poder estatístico. No entanto, pequenos vieses de

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>ABE podem diferir em seus efeitos fisiológicos, trabalho futuro adotando uma abordagem de meta-análise de rede a priori é recomendado.</p>	<p>estudo são associados à superestimação errônea do tamanho do efeito e significância estatística. Terceiro, como resultado da natureza adocicada das intervenções, apenas um pequeno número de os estudos incluídos que tiveram considerações de design específicas (ou seja, administração via cápsulas/infusão gástrica ou concomitantemente com glicose/sacarose) foram duplo-cegos. É possível que vies de detecção ocorreram em estudos em que os participantes e, em alguns casos, os investigadores não foram cegos quanto aos tratamentos. No entanto, uma análise post hoc incluindo apenas os estudos relatados como sendo duplo-cegos tiveram resultados</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							<p>semelhantes aos das principais análises. Esse achado sugere que o potencial viés de desempenho provavelmente não foi um problema neste caso. Considerando que todos os estudos em indivíduos com diabetes tipo 2 não foram cego (risco potencialmente alto de viés de desempenho), e todos os estudos de sucralose e l-arabinose foram relativamente recentes, enquanto a maioria dos estudos de aspartame e sacarina eram mais antigos. Assim, os resultados das análises de subgrupo devem ser interpretados com cuidado. Por último, a maioria dos estudos incluídos na meta-análise investigaram os efeitos de um único ABE administrado</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							<p>isoladamente. Não foram encontradas diferenças com base no tipo de ABE, mas muitos alimentos atuais e bebidas contêm combinações de 2 ou mais tipos. Os autores tinham apenas dados suficientes para realizar uma análise de subgrupo em 1 combinação potencial (potássio de acessulfame + sucralose). Portanto, as conclusões a esse respeito não podem ser extrapoladas a outras combinações de ABE. No entanto, atualmente não há evidência ou hipótese explicativa razoável sobre por que a ingestão de uma combinação de ABE teria efeitos diferentes sobre homeostase da glicose do que um único ABE sozinho.</p>

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
Karalexi et al; 2018	Avaliar sistematicamente e sintetizar quantitativamente a literatura sobre a associação do consumo de adoçantes não nutritivos durante a infância com desfechos metabólicos negativos.	13 estudos observacionais (caso-controle ou coorte).	EUA (n=11); Reino Unido (n=2).	37.966 casos de crianças de 2 a 17 anos.	Crianças (feminino e masculino).	A avaliação sistemática de estudos observacionais não mostrou associação da ingestão de ANN durante a infância com acúmulo de massa gorda e circunferência da cintura e uma associação pequena, mas estatisticamente significativa, com o aumento do IMC. As fraquezas metodológicas inerentes às investigações publicadas até o momento, incluindo principalmente o tamanho insuficiente para explorar a hipótese, exigem mais pesquisas.	Os resultados devem ser interpretados com cautela em vista das limitações inerentes ao desenho do estudo e disponibilidade de dados dos estudos elegíveis. Os resultados altamente heterogêneos entre os estudos pode indicar que diferentes fatores são importantes na associação de ANN com ganho de peso em cada conjunto de dados ou poderia resultar da heterogeneidade das abordagens metodológicas (ou seja, na análise estatística) utilizadas em cada estudo.
Kim; Je; 2016	Realizar uma meta-análise de estudos de coorte prospectivos para avaliar a associação entre o risco de hipertensão e o consumo de bebidas adoçadas com açúcar (BEAA) e	7 estudos de coorte prospectivos	EUA (n=6); Espanha (n=1).	250.185 indivíduos com idade de 18 a 84 anos.	Não informado.	Em conclusão, a ingestão elevada de BEAA e BAA ou uma ingestão diária aumentada pode aumentar o risco de hipertensão. Como essa evidência quantitativa foi	Os pontos de corte para as categorias mais alta e mais baixa de consumo de BEAA e BAA variaram entre os estudos, o que é uma das limitações inerentes à meta-análise. Como esta

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
	bebidas adoçadas artificialmente (BAA), incluindo uma análise de dose-resposta.					baseada em estudos observacionais, os resultados de grandes ECRs são necessários para fornecer evidências definitivas para abordar o impacto dos BEAA e BAA no risco de hipertensão incidente. Além disso, mais estudos de coorte prospectivos que se ajustem totalmente a possíveis fatores de confusão devem ser conduzidos em várias populações.	meta-análise foi baseada em estudos observacionais, existe a possibilidade de que fatores de confusão não medidos ou residuais possam ter afetado os resultados, embora todos os estudos tenham ajustado para potenciais fatores de confusão, como tabagismo e inatividade física. Alguns erros de classificação da ingestão de bebidas eram inevitáveis devido à avaliação dietética auto relatada. No entanto, a classificação errônea da ingestão de bebidas pode ser aleatória (não diferencial) e, portanto, teria mais probabilidade de atenuar o resultado em vez de fortalecê-lo. A maioria dos estudos de coorte incluídos na meta-análise foi realizada

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							nos EUA, e não foi possível explorar a associação da ingestão de BEAA e BAA para risco de hipertensão em várias populações.
Laviada-Molina et al; 2020	Avaliar os efeitos da adoçantes não nutritivos no peso corporal, realizando uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, permitindo vários cenários clínicos.	20 ECRs.	Não informado.	(n = 2914); Crianças/adolescentes e adultos.	Crianças/adolescentes com peso normal; Crianças/adolescentes de peso misto; Crianças/adolescentes com excesso de peso/obesos; Adultos com excesso de peso/obesos; Adultos com peso normal; Adultos de peso misto. População de peso misto refere-se à inclusão de indivíduos com peso normal e com sobrepeso/obesidade.	Esta metanálise não encontrou evidências que sugiram que o consumo de ANN promova o ganho de peso corporal, mesmo em crianças ou adolescentes. Em vez disso, os dados indicam que a substituição do açúcar por ANN leva à redução de peso, um efeito que é particularmente evidente em adultos, indivíduos com sobrepeso/obesidade e aqueles sob uma dieta irrestrita. Essas informações serão benéficas para os médicos que fazem recomendações dietéticas para perda de peso e podem ser usadas para fornecer uma base sólida para	Uma limitação pode ser que, em comparação com estudos de coorte, os ECRs geralmente têm duração mais curta. Aqui, 15 dos 20 ECRs incluídos tinham menos de 48 semanas de duração. No entanto, a análise de meta-regressão sobre o efeito da duração do estudo nos resultados agrupados não mostrou influência significativa dessa variável. Além disso, a literatura de alta qualidade que avalia o comportamento de perda de peso em estudos de intervenção demonstra a redução de peso ocorrendo principalmente

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>decisões de políticas públicas baseadas em evidências.</p>	<p>durante os primeiros 6 meses, com um subsequente platô de peso esperado. Também é possível que alguma heterogeneidade possa resultar dos diferentes tipos de adoçantes artificiais incluídos nos estudos analisados. Uma preocupação com os estudos incluídos nas revisões sobre esse tópico tem sido a tendência de tratar a ANN como drogas, em vez de aditivos alimentares. A maioria dos ECRs compara a exposição em comparação com não exposição apenas como duas variáveis discretas, em vez de considerar o consumo de ANN como uma variável mais complexa, incluindo a quantidade, intenção e tipo de exposição (comida ou bebida, refeição ou lanche), o momento da</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							<p>exposição e as condições contextuais em torno da exposição. Outra consideração é que as metanálises tentam melhorar o poder estatístico agregando estudos que muitas vezes são pouco poderosos. Uma desvantagem razoável da abordagem usada é que a desagregação em subconjuntos de acordo com os contextos clínicos aqui analisados pode atenuar o poder de cada subanálise.</p>
Liu et al; 2021	Esta meta-análise resumiu dados sobre adoçantes artificiais e vários tipos de câncer para determinar a relação entre adoçantes artificiais e câncer.	10 estudos de caso-controle.	Argentina (n=1); Itália (n=2); Canadá (n=1); França (n=1); Copenhague (n=1); Reino Unido (n=1); Japão (n=2).	32.738 amostras, com 12.052 casos e 20.686 controles.	Não informado.	Em resumo, não há evidências suficientes para mostrar se o uso de adoçantes artificiais aumenta ou diminui o risco de câncer. Considerando algumas limitações encontradas neste estudo, mais dados de grandes ensaios clínicos são necessários para afirmar a relação	Os estudos de caso-controle tem algumas deficiências inerentes, como mais vies de pesquisa e efeitos de confusão. Apenas 10 estudos caso-controle com dados iniciais foram recuperados, a heterogeneidade do resultado é alta, e o motivo pode ser as diferenças de

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						entre adoçantes artificiais e câncer.	sujeitos. Além disso, este artigo utilizou “sim” ou “não” para determinar se os adoçantes artificiais foram consumidos, sem considerar a quantidade e o tempo de consumo dos adoçantes artificiais.
Llaha et al; 2021	Examinar a associação entre o consumo de bebidas doces e o risco de câncer.	27 estudos de coorte; 37 estudos de caso-controle; 27 incluídos na metanálise.	Estados Unidos da América (n=29); Europa (n=17); Ásia (n=6); Canadá (n=5); Austrália (n=3); América Latina (n=2); Egito (n=1); multinacional (n=1) (Itália, Espanha, Polônia, Irlanda do Norte, Índia, Cuba, Canadá, Austrália e Sudão).	Os 27 estudos de coorte incluíram 4.458.056 participantes no total. Os 37 estudos de caso-controle registraram 20.827 casos de câncer e 34.315 controles Idade: 18 a 97 anos.	30.646 participantes de 27 estudos de coorte desenvolveram câncer. Os 37 estudos de caso-controle registraram 20.827 casos de câncer e 34.315 controles. A maioria dos controles foi selecionada pela população em geral.	A atual metanálise de estudos de coorte e caso-controle indicou associação positiva estatisticamente significativa entre o maior consumo de BEAA e a incidência de câncer de mama e próstata. Em relação ao câncer de mama na pré-menopausa, os resultados de estudos de coorte sozinhos mostraram uma associação significativa. Da mesma forma, mostrou uma ligação positiva estatisticamente significativa entre a alta ingestão de suco de frutas (SFs) e o	Alguns estudos incluídos nesta revisão sistemática foram difíceis de comparar devido ao seu desenho (estudos de coorte e caso-controle), metodologia, classificação e categorias de consumo de bebidas. De acordo com a ferramenta ROBIN-E, os estudos de coorte estavam em baixo risco moderado de viés. De acordo com a ferramenta NOS, os estudos de caso-controle estavam em risco moderado de viés e 6 estudos de 37 apresentaram sérias

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>risco de câncer de próstata. Embora as associações entre outras bebidas doces e outros tipos de câncer também tenham sido positivas, elas não atingiram níveis estatisticamente significativos. O pequeno número de estudos e casos pode ter sido uma razão pela qual não foram encontrados resultados estatisticamente significativos para vários tipos de câncer. O local do estudo (EUA/não americano, principalmente europeu) não pareceu influenciar os resultados. Evidências atuais indicam que a maior incidência de alguns cânceres está relacionada a um alto consumo de BEAA. No entanto, as evidências se limitam a fazer</p>	<p>inadequações metodológicas. O número de publicações incluídas na maioria das metanálises foi relativamente baixo (entre 3 e 6). Com base nisso, o tamanho do efeito agrupado foi calculado com base nas razões de risco de estudos de coorte e caso-controle em conjunto. Não ter estudos suficientes foi uma grande limitação para realizar análises de subgrupo quando se observou alta heterogeneidade entre os estudos. Além disso, a pequena quantidade de estudos pode ter sido uma fonte potencial de heterogeneidade inexplicável. Os dados não foram suficientes para realizar análises de subgrupo com base em diferentes características da</p>

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>recomendações sobre BAA e FJs. Este assunto requer uma investigação mais aprofundada. Futuras pesquisas neste campo são necessárias para realizar análises separadas sobre o consumo de BEAA, BAA e SFs. Seria prudente estabelecer uma classificação homogênea de bebidas, a fim de entender melhor seu papel na carcinogênese. Também deve-se considerar outros fatores relacionados à obesidade, além do índice de massa corporal, como circunferência da cintura, índice glicêmico e qualidade da dieta como fatores de confusão. Não foi possível estudar os diferentes papéis dos refrigerantes não carbonatados (bebidas esportivas, de frutas e chá), às</p>	<p>população. No entanto, foram realizadas análises de subgrupo com base na área geográfica. A maioria dos participantes incluídos era dos EUA ou de países europeus. Portanto, extrapolar os achados para outras áreas geográficas pode não ser apropriado. Alguns estudos não relataram informações precisas sobre os grupos específicos das bebidas, o que pode ter dado origem a erros de classificação. Da mesma forma, foi convertido informações originais de exposição em quantidades de ingestão com base em dados nacionais. No entanto, isso não foi possível em todos os estudos que proibiram a realização de uma metanálise dose-resposta. Outra</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>vezes usados como alternativas mais saudáveis às bebidas carbonatadas. Portanto, seria aconselhável que estudos futuros explorem ainda mais essa área de pesquisa. Esta revisão sistemática apoia as recomendações do WCRF/AICR para limitar o consumo de bebidas açucaradas para a prevenção do câncer e aumentar a conscientização dos consumidores sobre sua baixa qualidade nutricional e alto teor de açúcar. Recomenda-se a substituição de bebidas doces por água potável pura e segura e infusões sem adição de açúcares como a principal fonte líquida para hidratação corporal. Embora algumas diretrizes defendam que o consumo moderado</p>	<p>limitação pode ser o erro de medição na coleta de dados dietéticos, uma vez que foram utilizados questionários autorreferidos. Além disso, nos estudos longitudinais, a estimativa inicial do consumo de bebidas foi limitada, e existe a possibilidade de que seu consumo tenha mudado ao longo do tempo. Sugere-se que a ligação entre BEAA ou SFs e o risco de câncer seja possível devido aos seus altos índices glicêmicos e às vias indutoras de obesidade. No entanto, essas variáveis não foram adequadamente integradas como fatores de confusão em todos os estudos. De fato, o índice glicêmico só foi considerado em uma coorte. Apesar do IMC ser um indicador comum de obesidade e a maioria dos</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>de SFs pode fazer parte de uma dieta saudável, os SFs contêm pouca ou nenhuma fibra alimentar e estão positivamente associados à cárie dentária em crianças. As sociedades profissionais recomendaram recentemente limitar o consumo de SFs infantil como meio de lidar com a epidemia de obesidade. Frutas integrais e água potável pura e segura também devem ser afirmadas como uma alternativa mais saudável às bebidas doces em adultos. Isso teria como objetivo promover o consumo adequado de nutrientes essenciais, reduzir a ingestão excessiva de açúcares/calorias e, portanto, reduzir a incidência de doenças cardiometabólicas e câncer. O aumento do câncer, obesidade</p>	<p>estudos o considerar como confundidor, apenas 4 deles se ajustaram para outros indicadores de obesidade, como a circunferência da cintura. A maioria dos estudos avaliou a associação entre o consumo de BEAA e cânceres comuns, como câncer de mama, colorretal, próstata e pâncreas. Os dados foram mais limitados para SFs ou BAAs e outros tipos de câncer, especialmente não relacionados à obesidade. O consumo de SFs pode coexistir com hábitos saudáveis, como dieta saudável ou exercício.. Portanto, teria sido ainda melhor se alguns estudos tivessem ajustado sua análise para tais variáveis. Na verdade, apenas 3 publicações usaram a qualidade da dieta</p>

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						e diabetes tipo 2 requer ação política. Recomendamos que os formuladores de políticas em todo o mundo considerem (ou continuem com) a restrição de tributação e comercialização para bebidas doces, especialmente BEAA.	como fator de confusão.
Lo; 2021	Avaliar os efeitos do consumo de açúcar ou bebidas adoçadas artificialmente no risco de DRC.	12 Estudos prospectivos de coorte, caso-controle ou transversais.	EUA (n=9), Irã (n=2), Singapura (n=1).	19.995 participantes adultos.	Não informado.	O estudo encontrou associação positiva entre o consumo de açúcar ou bebida adoçada artificialmente e a DRC, embora não tenha alcançado significância estatística. No entanto, os resultados de dose-resposta sugerem que mais de sete porções por semana devem ser evitadas.	A maioria dos estudos avaliou o comportamento de consumo de bebidas e a quantidade de bebida usando um QFA, que foi facilmente afetado por viés de memória e erro de medição. A maioria dos estudos verificou o QFA apenas no início, o que não refletiu nenhuma mudança no consumo de bebidas que ocorreu durante o período de acompanhamento. Pode-se apenas supor que o hábito de consumo do BAA de todos os

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							<p>participantes permaneceu relativamente estável e inalterado ao longo do tempo. Além das características das populações estudadas, tempo de seguimento e diferenças no método de diagnóstico da DRC, a discrepância na definição dos tipos de BAA e categorias de consumo entre os estudos também pode ser uma causa potencial das heterogeneidades. Embora tenha sido convertido nas categorias de consumo das BAA dos estudos que foram incluídos em uma métrica de dose comum na análise de dose-resposta, as potenciais heterogeneidades permaneceram.</p>
Meng et al; 2021	Fornecer evidências de saúde para a relação entre bebidas e resultados de saúde	35 estudos de coorte prospectivos.	EUA = 20, França = 1, Suécia = 2, Europa = 2, Cingapura (n=2), Reino Unido (n = 2),	Os estudos variaram com adultos, com idades de 18 a 79	Não informado.	O consumo a longo prazo de BEAA e BAA aumentou os riscos de DM2, DCV e	Os resultados não podem representar os níveis básicos de consumo de bebidas

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
	com base em pesquisas anteriores e dar às pessoas uma compreensão clara dos BEAA e BAA.		Japão (n = 3), Tailândia = 1, Finlândia = 1, México = 1	anos; idades de 30 a 79 anos.		mortalidade por todas as causas no presente estudo. Mais evidências são necessárias para uma análise mais aprofundada e para melhorar a precisão das conclusões. Embora as razões para as conexões não fossem claras, os resultados sugeriram que as pessoas deveriam limitar o consumo de BEAA e BAA para reduzir os efeitos adversos à saúde.	na população. Os subgrupos de dosagens variaram entre os diferentes estudos, o que aumentou a dificuldade das metanálises. Além disso, os hábitos alimentares, especialmente para a ingestão de BEAA e BAA, mudaram ao longo do tempo, resultando em incertezas no processo de rastreamento que afetariam os resultados finais. Embora os escores da ferramenta NOS nos estudos fossem altos, havia heterogeneidade entre eles e limitações na meta-análises foram devido a falta de suporte de dados pelo número limitado de estudos.
Miranda; 2021	Realizar uma revisão sistemática de estudos que investigaram a	13 estudos de coorte; 4 estudos transversais.	Estados Unidos (n=5); Noruega (n=2); Austrália (n=2); Alemanha (n=1);	12.725 a 65.9048 participantes com Variação de 24 a 50 anos.	Mulheres.	A maioria da literatura avaliada não demonstrou influência do	Como limitação da presente revisão é importante ressaltar a presença de mães

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
	<p>influência do consumo de alimentos ultraprocessados (AUP) na gestação nas medidas antropométricas do recém-nascido até um ano de idade.</p>		<p>Espanha (n=1); Gana (n=1); Canadá (n=1); Holanda (n=1); Nova Zelândia (n=1); Inglaterra (n=1); Brasil (n=1).</p>			<p>consumo de AUP na gestação nas medidas antropométricas do recém-nascido até um ano de vida e apontou um menor número de associações diretas e inversas entre as exposições e os desfechos analisados.</p>	<p>com comorbidades na amostra em onze estudos. Em dois destes, não houve menção sobre o tratamento de dados, a fim de não interferir nos resultados apresentados. Ademais, ressalta-se a ausência da informação sobre a idade das mães na maioria dos estudos. A literatura aponta que a idade é um fator que pode interferir no consumo alimentar e que hábitos alimentares são difíceis de mudar, mesmo durante a gestação e, no contexto dos AUP, práticas alimentares não saudáveis são mais comuns entre adolescentes e adultos jovens. A falta de conhecimento sobre alimentação saudável pelas jovens grávidas reflete-se nas suas escolhas alimentares, que são influenciadas</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							por fatores como o apetite aumentado, o “desejo”, o paladar acentuado, a conveniência e a disponibilidade do alimento.
Mishra et al; 2015	Sintetizar os recentes resultados de estudos observacionais sobre o efeito de adoçantes artificiais no câncer em humanos.	2 estudos de coorte prospectivos;3 estudos de caso-controle.	EUA (n=2); Itália (n=2); Argentina (n=1).	599.741 participantes.	Em todos os estudos de caso-controle, tanto o caso quanto o controle foram provenientes de hospitais.	Esta revisão sintetiza dados sobre a relação entre adoçantes artificiais e vários tipos de câncer, que não foram bem estudados na literatura anterior. Embora haja indicações de que o consumo intenso e prolongado pode aumentar o risco de certos tipos de câncer, a evidência é inconclusiva. A natureza observacional dos estudos incluídos dificulta os esforços para desenhar quaisquer conclusões significativas sobre o efeito real de consumo de adoçantes no risco de câncer. No geral, os dados apresentados	A principal limitação desta revisão está no desenho dos estudos incluídos – três caso-controle e dois estudos de coorte. Estudos de desenhos observacionais são esperados em estudos causais desta natureza, mas têm valor estatístico limitado.

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>nesta revisão não conclusivamente apoiam a carcinogenicidade dos adoçantes artificiais. Outros estudos epidemiológicos em larga escala em humanos sobre os efeitos de agentes adoçantes em cânceres são necessários para estabelecer a segurança desses alimentos.</p>	
Narain et al; 2016	<p>O consumo de refrigerantes está associado a comportamentos adversos à saúde que predisõem a perfis adversos de fatores de risco cardiovascular; no entanto, não está claro se sua ingestão independentemente leva a um aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade. Foi realizada uma revisão sistemática e meta</p>	<p>9 Estudos de coorte prospectivos.</p>	<p>EUA (n=6); Japão (n=1); Suécia (n=1); Cingapura (n=1).</p>	<p>Variação de 2.564 a 88.520 participantes entre 34 e 75 anos.</p>	<p>Homens e Mulheres.</p>	<p>Os resultados sugerem uma associação entre consumo de açúcar adoçado e BAA e risco cardiovascular, embora o consumo possa ser um substituto para comportamentos adversos de saúde.</p>	<p>Este estudo é limitado pelo relato de estudos existentes. Como este artigo não utiliza dados primários, baseia-se em dados publicados para suas análises. O viés de publicação pode afetar os resultados – uma propensão a publicar resultados positivos em vez de negativos distorceria os resultados.</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
análise para avaliar isso.							
Onakpoya; Heneghan; 2015	Avaliar criticamente as evidências de eficácia dos glicosídeos de esteviol (Esteviosídeo e rebaudiosídeo A) em fatores de risco cardiovascular, usando dados de ensaios clínicos randomizados.	9 ECRs.	Paraguai (n=1); China (n=2); Brasil (n=2); Dinamarca (n=1); Estados Unidos da América (n=3).	756 participantes 18 a 75 anos.	Três estudos incluíram participantes com hipertensão leve, enquanto quatro estudos incluíram participantes com diabetes.	As evidências dos ECRs publicados sugerem que o esteviosídeo pode gerar reduções na pressão arterial e na glicemia de jejum. Os tamanhos dos efeitos são pequenos, e a heterogeneidade substancial limita a robustez de quaisquer conclusões. O rebaudiosídeo A não parece ter nenhum efeito significativo na pressão arterial ou nos fatores de risco cardiovascular. Os ensaios clínicos disponíveis variam em design e qualidade de relatório, e alguns são caracterizados por tamanhos de amostra inadequados. Além disso, os participantes da maioria dos ensaios têm alto risco cardiovascular. Mais	Pode-se não ter identificado todos os estudos que avaliaram os efeitos da estevia, especialmente estudos não publicados. De fato, o gráfico de funil sugeriu evidências de viés de publicação. A maioria das análises gerais e de sensibilidade também teve heterogeneidade substancial, sugerindo que houve uma grande variação no desenho do estudo entre os estudos. Não foi possível realizar metanálise para alguns desfechos devido à escassez de dados.

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						ensaios clínicos e avaliações regulatórias são necessários.	
Pham et al; 2019	Estabelecer evidências científicas atuais dos efeitos de alguns dos adoçantes nutritivos e não nutritivos mais comumente usados pelo <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) sobre a Pressão arterial sistólica (PA) pós-prandial, bem como suas potenciais aplicações no manejo da hipotensão pós-prandial (HPP).	4 estudos cruzados randomizados; 1 estudo paralelo.	Não informado.	Estudos relacionados aos efeitos de adoçantes não nutritivos na pressão arterial: 200 alunos divididos igualmente em 4 grupos: A (18,82 ± 0,80 anos), B: (18,60 ± 0,57), C (com idade 18,64 ± 0,59) e D (18,64 ± 0,59); 12 participantes saudáveis, 6M: 6F. Estudos relacionados aos efeitos de outros adoçantes nutritivos na pressão arterial (d-Xilose;xilitol). 6 pacientes com insuficiência autonômica crônica (CAF), 4M:2F, com idade entre 42 e 68 anos; 6 participantes pareados por idade sem CAF; e 8 participantes normais, todos M, com idade entre 28 e 35 anos; 5 pessoas com OH relacionada à	Participantes saudáveis, pacientes com CAF, pessoas com hipotensão ortostática (OH) relacionada à idade, pessoas com falha autonômica.	A HPP está associada a um aumento da incidência de quedas, síncope, angina e ataques isquêmicos transitórios, particularmente em idosos e pacientes com insuficiência autonômica que é frequentemente secundária ao diabetes mellitus e à PA. Para adoçantes nutritivos, a glicose induz a maior queda na PA pós-prandial e deve ser limitada em pessoas com HPP. A maior parte da literatura atualmente disponível indica que os adoçantes não nutritivos têm pouco efeito sobre a PA. Enquanto as abordagens farmacológicas e dietéticas estão sendo exploradas, o manejo atual da HPP	Não informado.

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
				idade, 2M:3F, com idade entre 73 e 88 anos, 3 pessoas com falha autonômica, 1M:2F, com idade entre 72 e 79 anos e 5 controles, 2M:3F; 8 participantes mais velhos saudáveis, 6M:2F, Faixa etária: Adultos e idosos.		permanece abaixo do ideal. Esta revisão da literatura apoia a visão de que adoçantes de baixa nutrição (d-xilose, xilitol, eritritol, maltose, maltodextrina e tagatose) e não nutritivos podem ser usados para substituir adoçantes altamente nutritivos (glicose, frutose e sacarose) no manejo dietético da HPP.	
Qin et al; 2020	Sintetizar o conhecimento das associações entre BEAA e ingestão de BAA e risco de obesidade, DM2, hipertensão, e mortalidade por todas as causas e explorar as relações da dose-resposta.	39 Estudos de coorte prospectivos.	Não informado.	Adultos com idade ≥18 anos.	5.960 casos de obesidade; 23.895 casos de DM2; 78.767 hipertensos.	A meta-análise indica que o consumo de BEAA e BAA pode aumentar o risco de obesidade, DM2, hipertensão e mortalidade por todas as causas. A prevenção primária desses resultados de saúde pode ser a redução do consumo de BEAA e BAA. Mais pesquisas são necessárias para determinar a eficiência e eficácia das intervenções para	A heterogeneidade substancial está entre alguns estudos na metanálise da categoria de ingestão mais alta versus mais baixa. A heterogeneidade pode resultar de variações nos desenhos de estudo, tamanhos de amostra, e características de fundo e estilo de vida. Um possível viés de publicação existia na metanálise

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						reduzir o consumo de BEAA e BAA.	avaliando as associações de consumo de BEAA e BAA com risco de obesidade e consumo de BEAA com risco de DM2. O confundimento residual não pode ser descartado devido à presença de fatores de confusão não medidos ou medidos de forma imperfeita. O consumo de BEAA e BAA foi auto-suficientes, o que pode implicar em viés de memória e classificação errônea de exposição. O número relativamente pequeno de estudos para avaliar a associação entre a ingestão de BAA e todas as causas de risco de mortalidade limitou o poder estatístico para detectar uma associação e a capacidade de conduzir análises de subgrupos. A porção

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							<p>padrão de 250 mL de bebidas foi assumida para estudos que não definiram o tamanho da porção, o que pode ter influenciado os resultados. Estudos da associação entre BAA e mortalidade por todas as causas são necessários para verificar a estabilidade da idade dos nossos resultados. As associações de BEAA ou BAA com desfechos de doença devem ser investigadas combinando diferentes bebidas. Os resultados devem ser interpretados com cautela porque as análises atuais foram com base apenas em estudos de coorte, mas não de intervenção.</p>
Reid et al; 2016	Sintetizar evidências de estudos prospectivos avaliando a	2 ECRs.	Holanda (n=1); África do Sul (n=1).	Total de 15.641 crianças. ECRs: 641 holandeses e 398 crianças sul-	Crianças Sul-africanas com desnutrição (14% abaixo do peso;	O efeito da exposição a ANN sobre saúde metabólica em crianças é incerto,	A principal limitação desta revisão é que a meta-análise não foi possível devido ao

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
	associação da exposição a adoçantes não nutritivos no início da vida e saúde metabólica a longo prazo.			africanas. Crianças: ECRs (idade média de 8 anos).	Escore-z do IMC-para-idade -0,58); 18% das crianças holandesas com excesso de peso e z-escore de IMC 0,03.	com evidências conflitantes sugerindo efeitos potencialmente adversos no ganho de IMC e acúmulo de gordura. Não há estudos até o momento que investigaram a associação entre gestantes ou bebês. Mais pesquisas são necessárias para compreender o impacto metabólico a longo prazo da exposição a ANN durante a gestação, infância e para fornecer recomendações baseadas em evidências sobre o uso de adoçantes não nutritivos nesta população sensível.	número limitado de estudos elegíveis, estimativas de efeitos não relatados, e heterogeneidade das populações de estudo, medições de exposição ANN, e resultados. Uma limitação individual nos estudos de coorte incluídos nesta revisão é a subjetiva e provável apuração incompleta dos dados de auto-relato da exposição total de ANN; todos os estudos avaliaram o consumo de bebidas açucaradas artificialmente antes de 1997, mas os ANN são difundidos em muitos alimentos além de bebidas, e os padrões de consumo mudaram consideravelmente desde a década de 1990.
Ruanpeng et al; 2017	Avaliar a associação entre o consumo de açúcar e refrigerantes adoçados	13 estudos observacionais e ECRs; 3 deles associavam	Espanha (n=3); Estados Unidos (n=8); Irã (n=1); Austrália (n=1).	12.987 participantes adultos.	Pessoas de diversas nacionalidades que consomem açúcar ou refrigerante	Essa descoberta aumenta a conscientização e a questão do impacto	Embora a maioria dos estudos incluídos sejam de qualidade moderada a alta,

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
	artificialmente e a obesidade.	obesidade com refrigerante adoçado artificialmente.			açucarado e outros que não consomem, residentes de países diferentes, sendo homem ou mulher.	clínico negativo no açúcar e no refrigerante adoçado artificialmente e no risco de obesidade.	como avaliado pela escala de Newcastle-Ottawa, existem algumas limitações a serem observadas. A meta-análise incluiu os estudos envolvendo apenas adultos, de modo que o resultado não reflete a obesidade infantil. A maioria dos estudos foi conduzida utilizando um questionário de recall de dieta que forneceu dados menos precisos e falta de avaliações repetidas da ingestão de dieta ou ajustado para outros componente dietético, o que pode possivelmente causar erros de classificação dietética e levar a um enviesamento de relatórios. Além disso, existe uma heterogeneidade da análise incluindo o tipo de edulcorantes artificiais consumo, resultados de interesse e diferença em confundidores

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							ajustados. Embora os tamanhos das amostras fossem relativamente grandes, alguns estudos de BAA foram incluídos na meta-análise devido aos critérios de inclusão, portanto pode levar a um viés de publicação. Os estudos incluídos nesta meta-análise são observacionais de coorte ou transversais assim, o resultado só pode ser obtido por associação e não relações causais.
Spencer et al; 2016	Avaliar a literatura disponível a fim de determinar se podem desempenhar um papel nos sintomas gastrointestinais, especialmente em pacientes com síndrome do intestino irritável.	26 artigos originais.	Não informado.	Não informado.	Não informado.	Embora os adoçantes artificiais sejam amplamente utilizados em produtos comercialmente disponíveis, há uma notável escassez de literatura médica abordando seus efeitos na fisiologia e nos sintomas gastrointestinais. A maioria dos dados	Não informado.

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>atualmente disponíveis é derivada de estudos in vivo. A secreção de incretinas, que pode resultar indiretamente em alterações na motilidade gastrointestinal, mostrou-se aumentada apenas em um estudo em humanos em que a sucralose foi combinada com glicose. Além disso, o efeito a jusante na motilidade do aumento da secreção de incretinas não foi estudado, portanto, a relevância clínica desse achado é desconhecida. Até o momento, apenas um estudo publicado relatou dados de humanos, os efeitos específicos sobre o microbioma têm sido conflitantes e os estudos disponíveis têm sido heterogêneos em termos da população</p>	

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						estudada e doses avaliadas.	
Tepler et al; 2021	A associação entre o consumo de adoçantes artificiais e o risco de câncer de órgão específico tem sido debatida há décadas. Foi hipotetizado que o consumo de AA está associado a um risco reduzido de câncer gastrointestinal (GI). O objetivo foi testar essa hipótese através da realização de uma revisão sistemática e meta-análise da associação entre cânceres AA e GI.	4 estudos prospectivos; 4 estudos caso-controle.	EUA (n=3); Europa (n=1); Austrália (n=1); Suécia (n=1); Itália (n=2).	1.043.496 participantes adultos.	Pacientes com câncer, homens e mulheres.	Em conclusão, foi demonstrado que o consumo de AA está associado a uma probabilidade reduzida de câncer de trato gastrointestinal luminal, mas não de câncer pancreático. Dada a prevalência muito alta do uso atual do AA nos EUA, que está projetado para aumentar apenas diante da epidemia de obesidade e taxas crescentes de diabetes, é fundamental que definamos melhor os mecanismos biológicos e não biológicos subjacentes a esta observação. Um exame rigoroso destas descobertas seria melhor alcançado com um projeto de estudo intervencionista, embora sejam	O estudo tem limitações, a maioria das quais são limitações inerentes às meta-análises. Uma limitação primária diz respeito à medição e categorização da exposição. Os estudos incluídos usaram QFAs, que têm a limitação intrínseca de serem baseados em auto-relato subjetivo e não em medidas diretas confirmadas de ingestão. Dito isto, cada um dos QFAs foi validado como métricas apropriadas de ingestão real. Os QFAs também variaram entre os estudos, mas novamente foram validados para a população em que esses instrumentos foram utilizados. Portanto, não é considerado que isso

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						<p>reconhecidos os limites logísticos, incluindo o tempo prolongado de acompanhamento do resultado da corrente oc- (ou seja, câncer de trato GI luminal). Dito isto, dadas as potenciais implicações para a saúde pública da orientação baseada em evidências sobre o benefício, ou a falta dele, de um dos aditivos alimentares/bebidas mais comumente combinados, teria grande valor do ponto de vista da promoção da saúde pública no que diz respeito à redução da carga do câncer.</p>	<p>influenciou significativamente os achados, como também pode ser evidenciado pela falta de heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos. O limiar de exposição e a duração também variaram e, portanto, não se pode afirmar se existe uma associação de dose entre AA e câncer do trato gastrointestinal luminal. Houve um número insuficiente de estudos e granularidade de detalhes para realizar metanálises separadas com base no tipo de AA (por exemplo, sacarina, aspartame). Embora se tenha realizado uma análise separada para bebidas dietéticas contendo AA, não foi possível ajustar totalmente para aditivos não medidos ou outros possíveis fatores de confusão não</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							<p>medidos. Há também o potencial de viés de memória nos estudos de caso-controle, embora se tenha realizado uma meta-regressão para o desenho do estudo e se tenha identificado uma diferença de efeito entre estudos prospectivos de coorte versus caso-controle. Além de esclarecer o limiar de dose para efeito e a influência do tipo de AA, estudos futuros e estudos experimentais distintos devem se concentrar na identificação de mecanismos putativos subjacentes às nossas observações.</p>
Toews et al; 2019	Avaliar a associação entre a ingestão de adoçantes não açucarados e importantes desfechos de saúde em adultos e crianças geralmente saudáveis	21 ECRs; 6 ensaios clínicos controlados, 5 estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos, 16 caso-controle estudos, e 6 estudos transversais, 2	Não informado.	Não informado.	Não informado.	Nesta revisão sistemática abrangente, uma ampla gama de resultados de saúde foi investigada para determinar uma possível associação	Os achados da revisão podem ser viesados pelo fato de que apenas um revisor avaliou a inclusão de estudos na fase inicial de triagem de título e

Riscos do consumo de edulcorantes para a saúde humana

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
	ou com sobrepeso/obesidade	estudos controlados não randomizados.				com o uso de adoçantes sem açúcar em uma população geralmente saudável. Não houve evidências convincentes para indicar benefícios importantes para a saúde do uso de adoçantes sem açúcar em uma série de resultados de saúde. Os danos potenciais do consumo de adoçantes sem açúcar não podem ser excluídos.	resumo. Portanto, referências relevantes podem ter inadvertidamente não ter sido incluídas nesta revisão. No entanto, esta possibilidade é improvável porque apenas referências claramente irrelevantes foram excluídas nesta fase. Além disso, não foram buscados esclarecimentos com os autores do estudo sobre se nossa avaliação do risco de viés nos estudos individuais estava correta. Nas análises estatísticas, foram imputados desvios padrão ausentes para mudança nos desfechos e, em alguns casos, foi usada aproximação para as análises. Portanto, a confiabilidade das análises de mudanças nos desfechos pode ter sido enfraquecida pela indisponibilidade

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							de dados e pelo uso de valores imputados e aproximação.
Wijarnpreecha et al; 2016	Avaliar a associação entre o consumo de refrigerantes adoçados com açúcar e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).	1 estudo transversal.	EUA.	2634 participantes.	Não informado.	Esta meta-análise demonstra uma associação significativa entre o consumo de refrigerantes adoçados com açúcar e DHGNA. Os dados sobre a associação entre o consumo de refrigerante adoçado artificialmente e DHGNA foram limitados. O achado deste estudo pode impactar no manejo clínico e na prevenção primária da DHGNA.	Não houve estudos comparando o consumo de refrigerante adoçado com açúcar e refrigerante artificialmente adoçado nesta meta-análise. Esta é uma meta-análise de estudos observacionais com suas limitações inerentes porque a maioria dos estudos incluídos são transversais. Na melhor das hipóteses, pode demonstrar uma associação, mas não uma relação causal. A maioria dos estudos também carecia de informações sobre os tipos de refrigerante e a cor do refrigerante; portanto, não é possível determinar se existe algum refrigerante

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							específico que possa estar associado à DHGNA.
Yin et al; 2021	Atualizar as evidências que ligam bebidas açucaradas e bebidas açucaradas de baixa caloria (CSBs) ao risco de doenças cardiovasculares, incluindo incidência de DCV e mortalidade por DCV. Também objetivamos quantificar a potencial relação dose-resposta e o risco atribuível à população.	7 coortes com 10 relatórios fornecendo informações sobre BEAA e incidência de DCV; 5 artigos com 6 relatórios fornecendo informações sobre BEAA e mortalidade por DCV; 6 artigos com 9 relatórios fornecendo informações sobre CSBs e incidência de DCV; 3 artigos com 4 relatórios forneceram informações sobre CSBs e mortalidade por DCV.	EUA (n=8); Europa (n=2); Ásia (n=2).	Os estudos incluídos para CSBs compreenderam 16.281.005 pessoas-ano de acompanhamento, 18.077 casos incidentes de DCV (9782 casos de doença coronariana, 8295 casos de acidente vascular cerebral) e 14.114 mortes por DCV. Os períodos médios de acompanhamento variaram de 9,8 a 28 anos. Os estudos incluídos para BEAA incluíram 16.937.316 pessoas-ano de acompanhamento, 16.915 casos incidentes de DCV (7396 casos de doença coronariana, 6598 casos de acidente vascular cerebral) e 18.042 mortes por DCV.	Não informado.	Esta metanálise e revisão sistemática indicou que o consumo habitual de BEAA estava associado a um maior risco de incidência de DCV e mortalidade por DCV de maneira dose-resposta. A ingestão de CSBs também foi positivamente associada ao risco de incidência de DCV e mortalidade por DCV em altos níveis (>2 porções/d), mas a interpretação desses achados é complicada por potencial causalidade reversa e confusão residual.	Este estudo tem limitações típicas de estudos observacionais e metanálise. Primeiro, a confusão residual ainda pode persistir na metanálise, embora as estimativas com a extensão máxima de ajuste para fatores de confusão de cada estudo tenham sido usadas nas análises para reduzir o potencial de confusão. Em segundo lugar, os hábitos alimentares e o consumo de bebidas podem mudar ao longo do tempo. As características que variam o tempo podem não ser aleatórias e podem resultar em viés. No entanto, não foi observada heterogeneidade

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
				Faixa etária: Adultos e idosos			significativa entre os subgrupos de avaliação da exposição (1 medida no início do estudo em comparação com medidas repetidas) tanto para BEAA quanto para CSBs. Em terceiro lugar, o volume por porção foi específico para um determinado estudo, o que levou a incertezas e suposições em torno da quantificação de "uma porção". No entanto, a metanálise foi repetida para estimar o risco relativo para cada incremento de 250 mL/d em uma análise de sensibilidade e os resultados foram consistentes com a análise primária. Em quarto lugar, a causalidade reversa também pode existir devido a condições comórbidas não medidas que podem alterar as associações entre o consumo de

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
							<p>bebidas e o risco de DCV, particularmente os CSBs. Em quinto lugar, não foi possível estratificar os estudos por raça/etnia devido aos dados limitados dos estudos originais. Em sexto lugar, nenhum outro consumo de bebidas foi incluído nas análises, como suco de frutas 100% (uma importante fonte de açúcar livre), chá e café. Portanto, não está claro se alguma outra alternativa de bebida pode se sair de forma diferente. Finalmente, foi estimada a fração atribuível populacional dos BEAA sob a suposição de causalidade, e levantou-se a hipótese de que a remoção da exposição não afetaria outros fatores de risco, o que pode não ser verdade na prática.</p>

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
Zhang et al;2021	Avaliar a associação de consumo de bebidas adoçadas com açúcar ou bebidas adoçadas artificialmente com mortalidade.	17 coortes.	Estados Unidos (n=12); Europa (n=3); Ásia (n=2).	O tamanho da amostra variou entre 1.018 e 451.743 participantes de meia-idade ou idosos.	Participantes saudáveis, homens e mulheres. Alguns estudos abordaram pacientes com câncer e leucemia.	Em conclusão, maiores ingestões de BEAA foram associadas a maiores riscos de mortalidade por todas as causas e mortalidade por DCV, enquanto a associação entre ingestões de BAA e mortalidade por todas as causas ou DCV foi em forma de J. Com base nas evidências atuais, a ingestão de BEAA deve ser evitada e, se os BAA forem considerados alternativas opcionais para os BEAA, eles devem ser consumidos em pequenas quantidades (ou seja, <1,5 porções/d). No entanto, mais estudos de alta qualidade ainda são necessários, particularmente sobre o impacto a longo prazo da ingestão de BAA, devido aos estudos limitados e à	Primeiro, pode haver a possibilidade de vies de publicação na análise da associação entre ingestão de BAA e mortalidade. Em segundo lugar, com exceção da análise da associação entre ingestão de bebidas alcoólicas e mortalidade por todas as causas ou por DCV, outras análises incluíram apenas estudos limitados e foram de qualidade baixa a moderada. Assim, os resultados devem ser interpretados com cautela, e mais estudos são necessários. Terceiro, houve heterogeneidade moderada ou alta em algumas análises, o que pode resultar de diferentes populações e definições de BEAA ou BAA. Além disso, a maioria dos estudos não considerou bebidas lácteas

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países ou regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Características específicas da população	Conclusão	Limitações da revisão sistemática
						qualidade baixa a moderada das evidências atuais.	adoçadas ou alternativas lácteas, bebidas em pó e bebidas com adoçantes adicionados pelos consumidores; assim, estudos futuros devem avaliar de forma abrangente e razoável as bebidas adoçadas.

Fonte: Elaboração própria.