

4. Adoçantes sem ou de baixas calorias e o controlo de peso

Os adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) são frequentemente usados como forma de ajudar a reduzir o consumo total de energia na alimentação, especialmente energia dos açúcares e, em última análise, como estratégia de ajuda para controlar o peso corporal. Na prática, as pessoas escolhem opções com adoçantes sem ou de baixas calorias em vez das versões regulares com calorias para continuarem a aproveitar alimentos e bebidas com sabor doce e com poucas ou nenhuma calorias e para manter a palatabilidade da alimentação enquanto visam manter e gerir o seu peso corporal.

Numa altura em que as taxas de obesidade continuam a aumentar em todo o mundo, os LNCS podem ser uma ferramenta útil para ajudar a reduzir o consumo excessivo de açúcares e energia e, conseqüentemente, auxiliar com o controlo de peso, quando utilizados como parte integrante de uma alimentação e estilo de vida saudáveis. No entanto, as orientações sobre o seu uso na gestão do peso não têm sido consistentes.

O objetivo deste capítulo é resumir as evidências científicas disponíveis sobre o papel da utilização dos LNCS na gestão de peso, tal como analisado nas revisões sistemáticas de intervenções humanas controladas e nos estudos observacionais, e discutir mecanismos propostos sobre como os LNCS podem afetar o peso corporal.





1

Introdução

A obesidade representa um desafio de saúde pública crescente em todo o mundo. Mais de duas mil milhões de pessoas em todo o mundo vivem atualmente com excesso de peso ou obesidade, com a prevalência a ter triplicado de 1975 a 2016 (NCD-RisC, 2017). É alarmante notar que estudos recentes de diversos países sugerem que a pandemia de COVID-19 acelerou as taxas crescentes de obesidade, especialmente entre crianças e adolescentes (WHO Europe, 2022).

2

3

A obesidade é uma doença complexa e multifatorial causada por interação de fatores genéticos, metabólicos, comportamentais e ambientais (WHO, 2021). Viver com excesso de peso e obesidade afeta quer a saúde física como a saúde psicológica. As pessoas que vivem com obesidade enfrentam preconceitos e estigmas relacionados com o peso (Wharton et al, 2020). É importante notar que elas têm um maior risco de desenvolver doenças não transmissíveis (NCDs), incluindo doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e alguns tipos de cancro e têm uma maior probabilidade de serem hospitalizados com COVID-19 (WHO Europe, 2022).

4

5

6

7

Fontes:

(1) Organização Mundial da Saúde (WHO). Ficha informativa. Obesidade e excesso de peso. 9 de junho de 2021. Acedido a 21 de outubro de 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>;
(2) WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhaga: Escritório Regional da OMS para a Europa; 2022. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

FACTOS SOBRE O EXCESSO DE PESO E OBESIDADE



Mais de 2 mil milhões de pessoas vivem atualmente com excesso de peso e obesidade em todo o mundo¹



Na Europa, o excesso de peso e a obesidade afetam quase **quase 60% da população adulta** e cerca de **de uma em cada três crianças**²





1

2

3

4

5

6

7

O peso corporal é afetado por muito fatores, incluindo regimes alimentares não saudáveis e inatividade física, os quais podem levar a um desequilíbrio de energia entre a energia (calorias) consumida e a energia (calorias) gasta (Figura z1) (Bray *et al*, 2018). Ao nível individual, existe um conjunto de estratégias que podem ajudar as pessoas a aumentar o seu gasto de energia e/ou a limitar a sua ingestão calórica diária, em especial, o consumo excessivo de gorduras e açúcares na alimentação, e que têm um papel a desempenhar nos esforços de gestão de peso (WHO, 2021). **Ao substituírem adoçantes calóricos em alimentos e bebidas, os LNCS são uma de muitas ferramentas alimentares que podem ajudar a reduzir o consumo total de energia e, consequentemente, auxiliar no controlo de peso** (Ashwell *et al*, 2020).

i

A energia que o nosso corpo necessita para funcionar normalmente é medida em kilojoules e kilocalorias, comumente conhecidas como calorias.

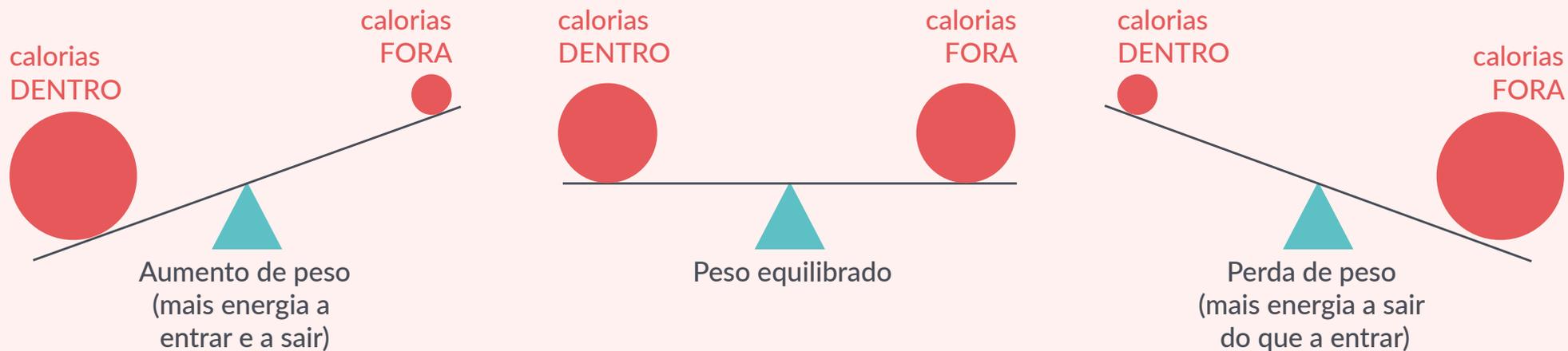


Figura 1: O impacto do equilíbrio energético (calorias dentro – calorias fora) no peso corporal.





1

Adoçantes sem ou de baixas calorias e peso corporal: Evidências de estudos realizados em humanos

O impacto dos LNCS no peso corporal tem sido estudado em vários ensaios clínicos controlados e aleatorizados bem desenhados (RCTs), os quais representam o desenho de estudo mais fiável para retirar interferências causais. O conjunto das evidências destes estudos, tal como analisada em revisões sistemáticas e meta-análises de RCTs, aponta para um efeito benéfico ligeiro, no entanto, forte e significativo, do uso de LNCS para a perda de peso, quando utilizados em substituição dos açúcares e no âmbito de uma alimentação e estilo de vida saudáveis (Miller e Perez, 2014; Rogers et al, 2016; Laviada-Molina et al, 2020; Rogers e Appleton, 2021; McGlynn et al, 2022; Rios Leyvraz e Montez, 2022).

2

3

4

Apesar das evidências consistentemente favoráveis provenientes de RCTs, o papel dos LNCS no controlo de peso é frequentemente questionado. Esta controvérsia deve-se sobretudo aos resultados divergentes relatados entre RCTs e estudos observacionais, os quais podem ser explicados pela

5

6

7

variabilidade e a natureza do desenho do estudo (Normand et al, 2021). Em contraste com os RCTs, os estudos observacionais apontam frequentemente para uma associação positiva entre o maior consumo de LNCS e um peso corporal mais elevado ou obesidade (Azad et al, 2017; Rios Leyvraz e Montez, 2022), no entanto, a correlação em investigação observacional não implica causalidade (Andrade et al, 2014).

Cada desenho de estudo tem as suas forças e limitações, no entanto, as associações relatadas em estudos observacionais são suscetíveis a fatores de confusão residuais e causalidade inversa, o que significa que as pessoas que vivem com excesso de peso ou obesidade recorrem frequentemente aos LNCS para gerir o seu peso, e não o contrário (Mela et al, 2020; Lee et al, 2022). Um conjunto de evidências baseado em RCTs é avaliado como sendo de uma qualidade mais elevada e é considerado o padrão de excelência na hierarquia de desenhos de investigação (Figura 2) (Richardson et al, 2017).





1

2

3

4

5

6

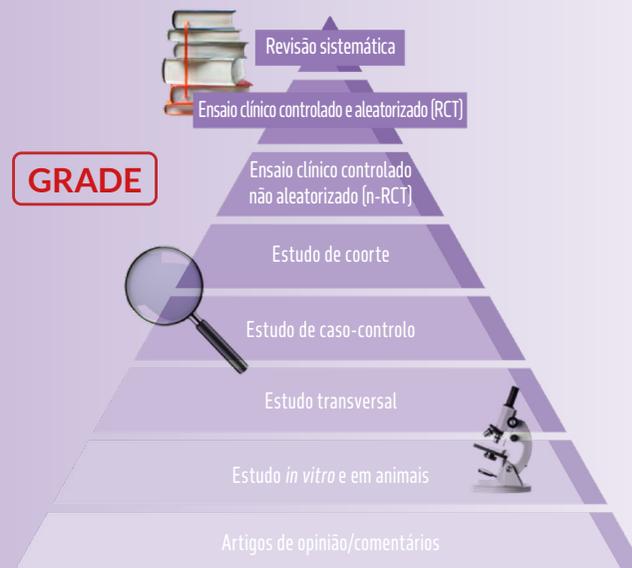
7

A IMPORTÂNCIA DA HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA NA CIÊNCIA NUTRICIONAL

O CASO DOS ADOÇANTES SEM OU DE BAIXAS CALORIAS

O QUE É A HIERARQUIA DA EVIDÊNCIA?

A hierarquia da evidência é um método usado para avaliar a qualidade da evidência científica disponível, classificando a investigação de acordo com a qualidade e a fiabilidade do seu desenho de estudo.



A hierarquia da evidência científica é frequentemente representada pela forma de uma pirâmide: **quanto mais alta for a posição na pirâmide, mais forte é a evidência.**

GUIAS DE PRÁTICAS CLÍNICAS E RECOMENDAÇÕES DE SAÚDE PÚBLICA DEVIAM SER BASEADAS NA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA DE MELHOR QUALIDADE. DESTA MODO, AVALIAR A FORÇA DA EVIDÊNCIA DISPONÍVEL É ESSENCIAL!

AS REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISES DE RCTs ESTÃO POSICIONADAS NO NÍVEL MAIS ALTO DA HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS E DEVIAM SER CONSIDERADAS COMO A PRINCIPAL FONTE DE INFORMAÇÃO NAS DECISÕES DE SAÚDE PÚBLICA QUE SÃO BASEADAS EM CIÊNCIA.

O QUE É A ABORDAGEM GRADE?

A abordagem de Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Análises (GRADE) é um método para classificar a qualidade e a certeza da evidência e a força das recomendações.

Na abordagem GRADE, o desenho de estudo é fundamental para a avaliação da qualidade das evidências:



RCTs SEM LIMITAÇÕES RELEVANTES FORNECEM EVIDÊNCIAS DE MAIOR QUALIDADE



ESTUDOS OBSERVACIONAIS SEM PONTOS FORTES ESPECIAIS OU LIMITAÇÕES RELEVANTES FORNECEM EVIDÊNCIAS DE BAIXA QUALIDADE

Contudo, o nível de evidência dos RCTs e dos estudos observacionais pode subir ou descer, respetivamente, consoante as suas forças e limitações.

Figura 2: A importância da hierarquia de evidências na saúde nutricional (Fonte: Infográfico da ISA).





Evidências de revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCTs)

Ao longo da última década têm havido diversas publicações de revisões sistemáticas e meta-análises de RCTs abrangentes que investigaram o impacto dos adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) no peso corporal. No geral, estes estudos apoiam a afirmação de que os LNCS podem ajudar as pessoas a reduzir o consumo total de energia (Lee et al, 2021; Rogers e Appleton, 2021; Rios-Leyvraz e Montez, 2022) e, conseqüentemente, serem uma ferramenta útil no controlo de peso, quando utilizados em substituição dos açúcares e enquanto parte de uma alimentação que controla o consumo de energia e um estilo de vida saudável (Miller e Perez, 2014; Rogers et al, 2016; Dietary Guidelines Advisory Committee, 2020; Laviada-Molina et al, 2020; Rogers e Appleton, 2021; McGlynn et al, 2022; Rios-Leyvraz e Montez, 2022). As conclusões das principais revisões sistemáticas e meta-análises de RCTs que analisam o impacto dos LNCS no controlo de peso estão resumidas na [Tabela 1](#).

Em 2022, uma revisão sistemática que analisou os efeitos para a saúde dos LNCS foi publicada pela Organização Mundial da Saúde (WHO) (Rios-Leyvraz e Montez, 2022). Os resultados desta meta-análise de 29 RCTs (2433 participantes) revelaram que a utilização de LNCS resultou num consumo reduzido de açúcares e energia, numa ligeira perda de peso e num índice de massa corporal mais baixo (IMC), sem afetar outras medidas de adiposidade. Os efeitos foram mais acentuados quando os LNCS foram comparados com os açúcares, mediados por uma redução no consumo de energia (Rios-Leyvraz e Montez, 2022). O benefício de substituir açúcares adicionados por LNCS para reduzir, a curto prazo, o consumo de energia e ajudar na gestão do peso foi também corroborado por uma revisão sistemática do comité norte-americano *US Dietary Guideline Advisory Committee* (2020) do *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025*.



1

2

3

4

5

6

7





1

2

3

4

5

6

7

Do mesmo modo, uma revisão sistemática e meta-análise em rede de 17 RCTs (1444 participantes) que analisou os efeitos cardiometabólicos de bebidas com LNCS concluiu que a substituição de bebidas com açúcar (SSBs) por bebidas com LNCS estava associada a reduções na adiposidade e nos fatores de risco cardiometabólico em participantes adultos com excesso de peso ou obesidade e que estavam em risco de desenvolver ou tinham diabetes tipo 2 (McGlynn *et al*, 2022). Os resultados mostraram que a substituição de SSBs por bebidas com LNCS estava associada a reduções pequenas, mas significativas, no peso corporal, no IMC, na percentagem de gordura do corpo e no lípido intra-hepatocelular, com evidências de certeza moderada (McGlynn *et al*, 2022). Estas melhorias foram semelhantes, na direção e tamanho do efeito, às associadas à substituição por água.

A maior revisão sistemática e meta-análise de RCTs até à data conclui igualmente que as evidências de estudos de intervenção em humanos apoiam o uso dos LNCS na gestão do peso, quando são consumidos em alternativa aos açúcares na alimentação (Rogers e Appleton, 2021). O estudo analisou dados de 60 estudos, incluindo 88 RCTs, consoante estes comparassem LNCS com açúcares (envolvendo 2267 participantes), LNCS com água ou nada (1068 participantes), ou cápsulas de LNCS com cápsulas de placebo (521 participantes). Os resultados revelaram um efeito favorável dos LNCS no peso corporal, IMC e consumo de energia, quando os LNCS foram comparados com os açúcares. O estudo concluiu igualmente que quanto mais açúcar for retirado da alimentação, maior é o impacto: por cada 240 calorias substituídas por LNCS, o peso corporal diminuiu cerca de 1 kg nos adultos. Para além disso, quando os LNCS foram comparados com água ou placebo, não tendo ocorrido qualquer deslocamento de energia, não houve qualquer diferença no desempenho em matéria de peso (Rogers e Appleton, 2021).

Alguns anos antes, Laviada-Molina e seus colegas publicaram uma revisão sistemática e meta-análise de 20 RCTs envolvendo 2914 participantes, crianças e adultos, que analisou os efeitos dos LNCS no peso corporal sob diversos cenários clínicos (Laviada-Molina *et al*, 2020). O estudo descobriu que a substituição de açúcares por LNCS levou a uma redução do peso, enquanto que quando os LNCS foram comparados com água ou placebo, não houve qualquer diferença significativa no peso corporal. Laviada *et al*. concluíram que o uso de LNCS resultou numa redução clinicamente considerável do peso corporal/IMC, especialmente em pessoas com excesso de peso ou obesidade, um resultado que foi também relatado numa revisão apoiada pela OMS, realizada por Toews *et al*, a qual incluiu, contudo, apenas um subconjunto limitado da literatura disponível (Toews *et al*, 2019).

Revisões sistemáticas e meta-análises de RCTs mais antigas que analisaram os efeitos dos LNCS tendo em consideração a natureza do comparado (i.e., LNCS *versus* açúcar, ou água, ou placebo), indicaram, de forma consistente, uma descida ligeira no peso corporal com a utilização de LNCS, em comparação com açúcares (Miller and Perez, 2014; Rogers *et al*, 2016), enquanto que as meta-análises que não fizeram uma distinção entre os comparados indicaram um efeito neutro no peso corporal (Azad *et al*, 2017). Seria esperado que o efeito pretendido dos LNCS iria diferir dependendo da quantidade de energia que está disponível para ser deslocada do comparado, por ex.: açúcares (Sievenpiper *et al*, 2017). Deste modo, quando os LNCS são comparados à água ou placebo, sem qualquer deslocamento de calorias (comparadores isocalóricos), não é observada qualquer perda de peso relevante.

Em suma, as evidências provenientes de estudos de intervenção em humanos sustentam a afirmação de que o uso de LNCS pode ajudar no controlo de peso, sendo que o efeito benéfico global depende da quantidade de açúcares e, conseqüentemente, de energia (calorias) que os LNCS podem deslocar na alimentação.





1

2

3

4

5

6

7

Tabela 1: Revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCTs) que analisam o impacto dos adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) no peso corporal, publicados na última década

Publicação (autor, ano)	Número de Estudos incluídos	Características do estudo (PICO)			Resultado	Conclusões
		População	Intervenção	Comparadores		
Miller e Perez, 2014	15 RCTs com ≥ 2 semanas de duração	População saudável de qualquer idade, gênero, peso	Qualquer tipo de LNCS e produtos alimentares/ bebidas com LNCS	SSBs e/ou bebidas, ou cápsulas de placebo, ou alimentação com energia reduzida sem LNCS	Peso corporal, IMC, massa gorda, circunferência da cintura	Os LNCS reduziram ligeiramente, mas significativamente, o peso corporal, o IMC, a massa gorda e a circunferência da cintura
Rogers et al, 2016	12 RCTs com ≥ 4 semanas de duração	População saudável de qualquer idade, gênero, peso	Alimentos ou bebidas com qualquer tipo de LNCS	Produtos adoçados com açúcar, ou água ou alimentação habitual	Peso corporal, IMC	O consumo de LNCS versus açúcares levou a um peso corporal reduzido e a uma relativa redução semelhante versus água.
Azad et al, 2017	7 RCTs com ≥ 6 meses de duração	Adultos e adolescentes com mais de 12 anos, de qualquer gênero e peso	Qualquer tipo de LNCS	Comparadores agrupados juntos sem considerar a sua natureza (açúcares, água, placebo)	IMC, peso corporal, massa gorda, circunferência da cintura	Sem qualquer efeito dos LNCS no IMC e noutras medidas de composição corporal.
Toews et al, 2019	5 RCTs em adultos e 2 em crianças com ≥ 7 dias de duração	População saudável de qualquer idade, gênero, peso	Qualquer tipo de LNCS; o tipo de LNCS deveria ser claramente identificado no estudo	Qualquer controlo (açúcares, água, placebo) Sem considerar a natureza do comparador	IMC, peso corporal, massa gorda	Em adultos, sem quaisquer diferenças significativas na mudança de peso, mas foi encontrado um efeito benéfico dos LNCS no IMC para pessoas com excesso de peso e obesidade. Em crianças, foi observado um aumento menor do Z-score do IMC com o consumo de LNCS, em comparação com o consumo de açúcares.
Laviada-Molina et al, 2020	20 RCTs com ≥ 4 semanas de duração	População saudável de qualquer idade, gênero, peso	Qualquer tipo de LNCS	Comparadores calóricos (sacarose, HFCS) ou comparadores não calóricos (água, placebo, nada)	Peso corporal, IMC	O uso de LNCS resulta num peso corporal/ IMC mais baixos, quando utilizados em substituição dos açúcares, especialmente na população adulta e em pessoas com excesso de peso/ obesidade. Sem qualquer diferença em comparação com água/ placebo.





1

2

3

4

5

6

7

Publicação (autor, ano)	Número de Estudos incluídos	Características do estudo (PICO)			Resultado	Conclusões
		População	Intervenção	Comparadores		
Rogers e Appleton, 2021	60 RCTs com ≥ 1 semana de duração	População saudável de qualquer idade, gênero, peso e estado de saúde	Qualquer tipo de LNCS	Açúcares ou água/ nada ou placebo em cápsulas	Peso corporal, IMC	O consumo de LNCS vs. Açúcares diminui o peso corporal reduzindo o consumo diário de energia. Sem quaisquer diferenças no peso corporal para os LNCS vs. água/ nada ou placebo (comparadores não calóricos)
McGlynn et al, 2022*	17 RCTs com ≥ 2 semanas de duração com 24 comparações de ensaios clínicos (estimativa direta e em rede)	Adultos com e sem diabetes	Bebidas com LNCS	Bebidas com LNCS vs. SSBs, ou SSBs vs. água, ou bebidas com LNCS vs. água	Peso corporal, IMC, massa gorda, lípido intra-hepatocelular	A substituição de SSBs por bebidas com LNCS Foi associada a reduções do peso corporal, IMC, percentagem de gordura corporal e lípido intra-hepatocelular. Sem qualquer diferença em comparação com água.
Rios-Leyvraz & Montez, 2022	32 RCTs em adultos e 2 RCTs em crianças com ≥ 7 dias de duração	Populações saudáveis de adultos, crianças ou mulheres grávidas	Qualquer tipo de LNCS	Nenhumas doses ou doses mais baixas de LNCS ou qualquer tipo de açúcares, ou placebo, ou água ou nenhuma intervenção	Peso corporal, IMC, massa gorda, massa magra	Em adultos, consumos mais elevados de LNCS resultaram na redução do peso corporal e do IMC. Mudança de peso insignificante nas crianças.

*Revisão sistemática e meta-análise em rede





1

Evidências de revisões sistemáticas e estudos observacionais

Ao contrário das evidências de RCTs, as revisões sistemáticas de estudos observacionais fornecem evidências inconsistentes sobre a associação entre o consumo de LNCS e o peso corporal (Miller e Perez, 2014; Rogers et al, 2016; Azad et al, 2017; Toews et al, 2019; Lee et al, 2022; Rios-Leyvraz e Montez, 2022). As investigações e revisões observacionais nesta área relatam frequentemente uma ligação entre o consumo mais elevado de LNCS e um maior peso corporal ou risco de obesidade, no entanto, as associações observadas são suscetíveis de causalidade inversa (Normand et al, 2021). Isto é reconhecido em revisões apoiadas pela OMS (Lohner et al, 2017; Towes et al, 2019; Rios-Leyvraz & Montez, 2022): por exemplo, a delimitação do âmbito e a análise realizada por Lohner e seus colegas, apoiada pela OMS, reconheceu que: **“uma associação positiva entre o consumo de NNS [adoçantes não nutritivos] e o ganho de peso em estudos observacionais pode ser a consequência, e não a razão, do excesso de peso e da obesidade”** (Lohner et al, 2017). O caso da causalidade inversa é igualmente sustentado por dados do Inquérito norte-americano US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), que mostram que o uso de LNCS está associado à intenção prévia de perder peso (Drewnowski and Rehm, 2016).

2

3

4

5

6

7

Por norma, os estudos observacionais não conseguem estabelecer uma relação causa-efeito e, portanto, eles fornecem evidências de baixa certeza devido à sua incapacidade para excluir variáveis de confusão residuais mensuráveis ou não mensuráveis, demonstrar quaisquer relações causais ou atenuar os efeitos da causalidade inversa (Lee et al, 2022). Para ultrapassar, em parte, a influência da causalidade inversa, alguns estudos observacionais prospetivos utilizaram análises de mudança ou de substituição para fornecer associações mais robustas e biologicamente plausíveis (Keller et al, 2020).



Utilizar alimentos e bebidas com adoçantes sem ou de baixas calorias em substituição de produtos com açúcar pode auxiliar no controlo de peso, sendo que o benefício geral depende da quantidade de açúcares e de energia que são deslocados na alimentação.





1

2

3

4

5

6

7

Com o objetivo de mitigar o impacto da causalidade inversa, uma revisão sistemática e meta-análise de 14 estudos de coorte prospectivos recentes limitaram a análise a comparações de coorte onde os investigadores modelaram a exposição ou como mudança do consumo de LNCS ao longo do tempo (com avaliações repetidas do consumo) ou como substituição de SSBs por bebidas com LNCS (i.e. a “substituição pretendida”), bebidas com LNCS por água, ou SSBs por água. Os resultados do estudo mostraram que a substituição de SSBs por bebidas com LNCS estava associada a um peso corporal mais baixo e ao risco reduzido de obesidade, bem como ao risco mais baixo de doença cardiometabólica e mortalidade total (Lee *et al*, 2022). Os autores realçaram que a avaliação de mudança na exposição ao longo do tempo, em vez da exposição de base e prevalente, e a modelação da substituição pretendida de SSBs por alternativas com LNCS parecem fornecer resultados mais consistentes. É importante notar que os resultados de Lee *et al* (2022) estão também em linha com as conclusões de revisões sistemáticas e meta-análises de RCTs (McGlynn *et al*, 2022), as quais estão posicionadas no nível mais alto da hierarquia de evidências clínicas (Figura 2) (Burns *et al*, 2011). De facto, os especialistas levantam questões sobre o peso que deveria ser dado aos dados observacionais quando estão disponíveis dados de estudos clínicos controlados (Mela *et al*, 2020).

Ao contrário dos estudos observacionais, que não conseguem estabelecer uma relação causa-efeito, os ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCTs) representam o desenho de estudo mais fiável para tirar interferências causais





Avaliação de mecanismos propostos que ligam os adoçantes sem ou de baixas calorias à regulação do peso corporal

1

Os LNCS não conferem nenhuma, ou praticamente nenhuma, calorias e, portanto, não podem ser um motivo para o ganho de peso, em virtude do seu teor energético (ou falta de). No entanto, há muitos anos que tem havido um debate sobre se os LNCS podem afetar o apetite e consumo de alimentos / energia ou prejudicar as funções metabólicas e, conseqüentemente, causar o comer em excesso e o ganho de peso (Burke e Small, 2015). Mecanismos potenciais têm sido explorados, maioritariamente, em linhas de células e modelos animais, numa tentativa de explicar a associação positiva encontrada em estudos observacionais, mas, até à data, nenhum dos mecanismos propostos que analisou experiências in vitro ou em animais foram confirmados em estudos feitos em humanos (Peters and Beck, 2016; Rogers, 2018; O'Connor et al, 2021; Lee et al, 2021; Zhang et al, 2023).

2

3

Ingestão calórica e a recompensa alimentar

Ao substituir os açúcares em alimentos e bebidas comuns, os LNCS ajudam a diminuir a densidade energética destes alimentos, i.e., a quantidade de calorias por peso de unidade (grama do alimento), o que, por sua vez, pode traduzir-se em reduções significativas de calorias (Drewnowski, 1999) (cf. [Capítulo 3](#)). Uma vez que os alimentos com menor densidade de energia fornecem menos calorias em alimentos com o mesmo peso, estes podem, na teoria, ajudar a reduzir o nosso consumo total de energia e, conseqüentemente, ajudar na perda de peso (Rogers, 2018). Apesar das constantes evidências provenientes de RCTs sustentarem que os LNCS podem levar à redução do consumo de energia (Lee et al, 2021; Rogers and Appleton, 2021; Rios-Leyvraz et al, 2022), tem sido sugerido que os consumidores de LNCS podem compensar, de forma consciente ou não, as calorias “em falta” na próxima refeição ou mais tarde durante o dia e, por isso, os seus resultados de utilização não têm um benefício positivo (Mattes, 1990).

4

5

6

7

Numa revisão de literatura, Rogers (2018) analisou três dos mecanismos mais amplamente propostos que ligam o consumo de LNCS ao ganho de peso, incluindo: (1) a possibilidade dos LNCS prejudicarem o controlo de ingestão de energia já adquirido; (2) a possibilidade de um maior desejo pelo sabor doce através da exposição à doçura e; (3) a sobrecompensação consciente das “calorias poupadas”. O autor concluiu que nenhum destes mecanismos propostos resiste a uma avaliação atenta ou foi provado em humanos (Rogers, 2018). De facto, em muitos estudos, o uso de LNCS está associado a um consumo mais baixo de substâncias com sabor doce (de Ruyter et al, 2013; Piernas et al, 2013; Fantino et al, 2018). Isto sugere que os LNCS podem ajudar a satisfazer o desejo de doçura e não incentivam a “gulodice” (Bellisle 2015; Rogers 2018). A literatura sobre potenciais mudanças na compensação alimentar após o consumo de LNCS é discutida no [Capítulo 7](#).

O benefício da redução do consumo total de energia através do uso de LNCS em substituição de açúcares dietéticos tem sido repetidamente confirmado em mais de 60 RCTs profundos/ de curto e longo prazo realizados em humanos e avaliado, coletivamente, em revisões sistemáticas e meta-análises de RCTs (Rogers et al, 2016; Lee et al, 2021; Rogers e Appleton, 2021; Rios-Leyvraz e Montez, 2022). Vários RCTs de curto prazo e de diferentes desenhos de estudo testaram o impacto do consumo de uma pré-carga com adoçantes sem ou de baixas calorias no consumo de energia subsequente numa refeição *ad libitum* e compararam-no ao impacto de diferentes comparadores, incluindo açúcares ou produtos sem açúcares, como água, placebo ou nada (controles) (Rogers et al, 2016; Lee et al, 2021). Apesar de estudos mostrarem que pode haver alguma compensação pelas calorias “perdidas” quando os LNCS são usados para substituir os açúcares, esta compensação é apenas parcial, o que significa que há uma redução significativa líquida de calorias (e benefício) com o uso de LNCS em comparação com os açúcares e, conseqüentemente, uma diminuição do consumo geral de calorias durante o dia (Rogers et al, 2016).





1

Relativamente aos efeitos de longo prazo, a revisão sistemática e meta-análise de 25 RCTs da OMS, com uma duração de 7 dias a dois anos, mostrou que o uso de LNCS resultou numa redução do consumo diário de energia de aproximadamente 130 calorias, com o efeito a ser maior quando os LNCS foram comparados com açúcares (*Ríos-Leyvraz e Montez, 2022*). Esta conclusão está em linha com os resultados da revisão sistemática e meta-análise de 34 RCTs realizada por Rogers e Appleton (2021). Para além disso, em análises de meta-regressão, este estudo mostrou uma associação entre uma dose de açúcar substituída por LNCS e a diferença no peso corporal: a magnitude deste efeito é tão grande que por cada 1 MJ (aprox. 240 kcal) de energia substituída por LNCS, o peso corporal diminui até ~1.06 kg em adultos.

2

3

4

5

6

7





1

Apetite

Os mecanismos biológicos propostos, pelos quais um LNCS pode impactar o apetite incluem, entre outros, a possível interação com receptores de sabor doce orais e intestinais que afetam as hormonas relacionadas com o apetite, bem como a homeostase da glicose. No entanto, os dados sobre humanos até à data não corroboram a hipótese de que os LNCS podem afetar o apetite ao motivarem uma resposta da insulina na fase cefálica (CPIR) ou ao estimularem os receptores de sabor doce intestinais (O'Connor et al, 2021; Pang et al, 2021). Estas hipóteses são igualmente discutidas em maior detalhe no [Capítulo 5](#).

2

3

4

A CPIR é um aumento precoce de baixo nível de insulina no sangue associado apenas à exposição oral, por exemplo, quando ocorre antes do aumento dos níveis plasmáticos da glicose normalmente observados com a ingestão de alimentos que contêm hidratos de carbono. Por algumas vezes, foi levantada a hipótese da motivação da CPIR como uma forma possível para alguns LNCS causarem fome (Mattes and Popkin, 2009). Apesar de alguns estudos sugerirem que a exposição aos LNCS pode motivar uma CPIR (Just et al. 2008; Dhillon et al. 2017), a maioria dos ensaios clínicos até à data não confirmam este impacto (Teff et al, 1995; Abdallah et al, 1997; Morriconi et al, 2000; Ford et al, 2011; Pullicin et al, 2021). Adicionalmente, outras investigações sugeriram que a CPIR não é, geralmente, um determinante significativo da fome ou da resposta à glicose (Morey et al, 2016). Recentemente, uma revisão sistemática sobre as respostas da insulina na fase cefálica a alimentos concluiu que havia uma evidência fraca para CPIR em humanos e, mais importante, que as evidências da existência de uma CPIR relevante a nível psicológico pareciam ser mínimas (Lasschuijt et al, 2020).

5

6

7

Para além disso, as investigações em humanos refutaram hipóteses resultantes de estudos anteriores dos receptores intestinais do sabor doce, que sugeriam que os LNCS podiam afetar o apetite ao provocarem um aumento na absorção da glicose pelo lúmen intestinal ou ao alterarem a secreção de incretinas, que desempenham um papel na saciedade (causando, em última instância, uma maior fome/consumo de alimentos) (Bryant and McLaughlin, 2016). Apesar destas hipóteses terem ganho muito interesse de pesquisa, é preciso lembrar que estes surgiram maioritariamente de estudos *in vitro* (Fujita et al, 2009). Uma vez que muitos destes estudos também expuseram as células a uma concentração excecionalmente elevada de um LNCS fora do corpo humano, as condições de teste podem ter causado reações que, de outra forma, não teriam sido observadas em condições reais de exposição. Deste modo, as conclusões provenientes de experiências *in vitro* poderão não se traduzir para os humanos e, em todo o caso, os resultados de testes *in vitro* não devem substituir os resultados de testes *in vivo*.

Os estudos *in vivos*, incluindo muitos RCTs realizados em humanos, fornecem fortes evidências de que os LNCS não provocam uma maior absorção da glicose após uma refeição e que, de outro modo, não afetam de forma adversa o controlo glicémico (Grotz et al, 2017; Zhang et al, 2023), tal como será discutido em detalhe no próximo capítulo (cf. [Capítulo 5](#)). Existe também uma falta de evidência em estudos *in vivo* que aponte para qualquer efeito clínico significativo dos LNCS na secreção de incretinas (Zhang et al, 2023) e no esvaziamento gástrico (Bryant e McLaughlin, 2016) ([Figura 3](#)).





1

2

3

4

5

6

7

Microbiota intestinal

Tem sido igualmente assumido que os LNCS têm o potencial de originar um ganho de peso ao causarem disbiose da microbiota intestinal. O impacto dos diferentes LNCS na composição e função da microbiota intestinal é discutido em detalhe no próximo capítulo (cf. [Capítulo 5](#)), mas, no geral, não há qualquer evidência clara de que os LNCS podem impactar, de forma adversa, o peso corporal ou a saúde em geral, através dos efeitos na microbiota intestinal, quando consumidos por humanos nos níveis aprovados (Lobach et al, 2019). Para além disso, as afirmações são muitas vezes baseadas em estudos que atribuem os resultados de um único LNCS a todo o seu conjunto, apesar dos LNCS serem substâncias metabolicamente distintas (Magnuson et al, 2016). É importante notar que a importância clínica das mudanças relatadas na microbiota intestinal por alguns LNCS é contestada, uma vez que o conjunto das evidências de RCTs não confirmam efeitos adversos dos LNCS na fisiologia do hospedeiro (Hughes et al, 2021).

No seu conjunto, não existe qualquer evidência mecanicista estabelecida nem causal que sustente a hipótese de que os LNCS, ou os produtos que os contêm, podem levar ao ganho de peso em humanos. Em contrapartida, o conjunto das evidências de RCTs mostram, de forma consistente, que o consumo de LNCS, em alternativa aos açúcares, pode ajudar a reduzir o consumo geral de energia e, consequentemente, o peso corporal e que, contrariamente à preocupação de que os LNCS podem aumentar o apetite e a ingestão de alimentos, a ingestão calórica não difere nos LNCS versus água ou versus um produto sem açúcar, ambos após um consumo intenso e de longo prazo.

As evidências sugerem que os adoçantes sem ou de baixas calorias não afetam as hormonas envolvidas no controlo de apetite

- O eixo intestino-cérebro desempenha um papel-chave na regulação da ingestão de alimentos.
Cérebro: Apetite, sinais de fome, vontade de comer.
Intestino: Liberta hormonas que podem ajudar a regular o metabolismo dos nutrientes e sinalizam o cérebro para uma resposta ao apetite.
- Investigações sustentam que os adoçantes sem ou de baixas calorias não têm qualquer efeito na função intestinal ou nas hormonas, de modo a afetar o controlo do eixo intestino-cérebro na ingestão de alimentos nos humanos.



Figura 3: Diferentes efeitos dos açúcares e dos adoçantes sem ou de baixas calorias nas hormonas intestinais envolvidas no controlo do apetite (Bryant e McLaughlin, 2016).





1

Os adoçantes de baixas calorias afetam o apetite, fome ou ingestão de alimentos? Evidências de ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCT).

2

Dr. Marc Fantino: Embora a capacidade dos adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCS) para reduzir a ingestão total de calorias tenha sido amplamente demonstrada por vários RTCs, algumas observações epidemiológicas relataram uma associação entre a obesidade e o consumo de LNCS. Ignorando o facto de que tal associação ser mais provável de estar a refletir uma causalidade inversa (pessoas com excesso de peso/obesidade consomem LNCS para limitar o aumento de peso), alguns investigadores lançaram dúvidas sobre a utilidade dos LNCS na gestão de peso a longo prazo, alegando que os LNCS podem aumentar a ingestão de calorias e, conseqüentemente, o peso corporal. Dois dos mecanismos de ação mais plausíveis que podem explicar como os LNCS podem, hipoteticamente, estimular o consumo de alimentos foram investigados, especificamente, num extenso RTC (*Fantino et al, 2018*) e foram, em última instância, refutados.

3

4

5

A primeira hipótese sustenta que o sabor doce fornecido pelos LNCS pode estimular diretamente a ingestão de alimentos, aumentando / ou mantendo a preferência por produtos doces. No entanto, esta hipótese falha ao não considerar que, entre as perceções fundamentais de sabor, a atratividade pelo sabor doce é inata. O segundo mecanismo sugerido envolve a rutura da aprendizagem que governa o controlo fisiológico da ingestão alimentar e da homeostase energética. A separação entre o sabor doce fornecido pelos LNCS e a ausência de calorias pode, hipoteticamente, deturpar a aprendizagem do teor calórico de outros produtos doces.

6

7

Nenhumas das duas hipóteses foram confirmadas, experimentalmente, num estudo clínico publicado realizado em 166 adultos saudáveis, do sexo masculino e feminino, que não eram, inicialmente, consumidores habituais de alimentos e bebidas com LNCS (*Fantino et al, 2018*).

O sabor doce fornecido pelo consumo “intenso” de uma bebida não calórica com LNCS aos participantes não aumentou o seu apetite, fome ou ingestão de calorias nas refeições seguintes (durante as 48 horas seguintes), em comparação com a ingestão de água, e resultou até numa redução significativa no número de alimentos doces selecionados e consumidos.

Para além disso, no segundo grupo deste RCT, de longo prazo, metade dos 166 participantes, utilizadores não habituais de LNCS, “tornaram-se” consumidores habituais pela administração diária de 660 ml de bebida com LNCS (2 porções por dia) durante 5 semanas. A outra metade continuou a consumir apenas água. Depois deste período, o comportamento alimentar *ad libitum* dos participantes foi medido outra vez sob condições experimentais rigorosas, seja com água ou com o consumo de uma quantidade significativa da mesma bebida com LNCS. Verificou-se que a ingestão de alimentos pelos participantes foi a mesma sob ambas as condições. Foram obtidos resultados semelhantes quer em indivíduos habituados, quer em indivíduos não habituados aos LNCS. Portanto, foi concluído que o consumo a longo prazo de uma elevada quantidade de LNCS em bebidas por anteriores não-consumidores não levou a um aumento do consumo de alimentos e energia, refutando as alegações acima descritas.

Em conclusão, as hipóteses de que o consumo de alimentos e bebidas com LNCS pode aumentar a ingestão alimentar subsequente nas refeições seguintes ou levar a um aumento do consumo geral de energia a mais longo prazo não resistem a uma avaliação mais profunda e não foram confirmadas pelos resultados deste e de outros RCTs publicados recentemente e de revisão sistemática de RCTs (*Lee et al, 2021; Rogers e Appleton, 2021*).





1

2

3

4

5

6

7



O papel dos adoçantes sem ou de baixas calorias no controlo de peso a longo prazo e na gestão da obesidade

Numa altura em que as taxas de obesidade continuam a aumentar em todo o mundo, os LNCS foram considerados como uma ferramenta alimentar útil para ajudar a reduzir a ingestão excessiva de açúcares e energia e, por sua vez, auxiliar com a perda e manutenção do peso, quando utilizados como parte de uma alimentação e estilo de vida saudáveis (Peters e Beck, 2016). Contrariamente a uma recomendação da OMS que sugere a não utilização de adoçantes sem açúcar para alcançar o controlo de peso (WHO, 2023), baseada numa falta de evidências sobre os benefícios dos LNCS na gestão do peso a longo prazo, tal como analisado em estudos observacionais, as orientações de prática clínica para a gestão da obesidade e diabetes defendem o papel benéfico dos LNCS no controlo de peso (Fitch et al, 2012; Gardner et al, 2012; Franz et al, 2017; Laviada-Molina et al, 2017; Laviada-Molina et al, 2018; Johnson et al, 2018; British Dietetic Association, 2019; Brown et al, 2022; ElSayed et al, 2023), em linha com as evidências de revisões sistemáticas de RCTs (Tabela 1), incluindo o estudo da OMS (Rios-Leyvraz e Montez, 2022).





1

2

3

4

5

6

7

Diversas organizações em todo o mundo reconhecem que os LNCS podem ser utilizados de forma segura em alternativa aos açúcares para ajudar a reduzir o consumo total de energia e auxiliar no controlo de peso, desde que não ocorra nenhuma compensação total da redução de energia através da ingestão de outras fontes de alimento. Estas organizações incluem a Associação Americana do Coração (AHA) (Gardner et al, 2012; Johnson et al, 2018), a Associação Americana da Diabetes (ADA) (Gardner et al, 2012; ElSayed et al, 2023), a *Academy of Nutrition and Dietetics* (AND) nos Estados Unidos (Fitch et al, 2012; Franz et al, 2017), a Associação Britânica de Diabetes (2019), a Associação Latino-Americana de Diabetes (Laviada-Molina et al, 2018), a *Mexican Society of Nutrition and Endocrinology* (Laviada-Molina et al, 2017), e a associação *Obesity Canada* (Brown et al, 2022), entre outras. Por exemplo, a atualização de 2022 das recomendações nutricionais do Guia *Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines* concluiu que: “No seu conjunto, estas linhas diferentes de evidências indicam que os adoçantes sem ou de baixas calorias, em substituição dos açúcares e outros adoçantes calóricos, especialmente na forma de bebidas açucaradas, podem ter as mesmas vantagens que as da água ou de outras estratégias que têm como objetivo deslocar o excesso de calorias dos açúcares adicionados (Brown et al, 2022).

Adicionalmente, o comité norte-americano *US Dietary Guidelines Advisory Committee* (2020) recomendou que os LNCS fossem considerados como uma opção para gerir o peso corporal, enquanto que o benefício da substituição dos açúcares adicionados por LNCS para a redução da ingestão de energia a curto prazo e para ajudar na gestão de peso foi defendido pelo Guia *US Dietary Guidelines for Americans* (USDA, 2020).

É de notar que em RCTs de longo prazo, com um *follow-up* de até 3 anos, que estudaram o impacto dos LNCS no controlo de peso apoiam o seu papel útil na gestão do peso a longo prazo, seja para adultos, seja para crianças (Blackburn et al, 1997; de Ruyter et al, 2012; Peters et al, 2016). Além disso, os participantes do *US National Weight Control Registry* que foram bem-sucedidos na perda e manutenção da redução de peso afirmaram que os LNCS os ajudaram a gerir a sua ingestão de energia, ao usá-los como substitutos de produtos que contêm adoçantes calóricos (Catenacci et al, 2014). Investigações sugerem que substituir alimentos com açúcar com as suas versões alternativas com LNCS pode ser uma ferramenta alimentar útil para melhorar o cumprimento da perda de peso ou dos planos de manutenção de peso (Peters et al, 2016).

Num RCT com maior duração até à data, Blackburn e seus colegas realizaram um ensaio clínico em ambulatório que investigou se a adição do LNCS aspartame a um programa multidisciplinar de controlo de peso iria melhorar a perda de peso e o controlo do peso corporal a longo prazo num período de *follow-up* de 3 anos em 163 mulheres com obesidade (Blackburn et al, 1997). As mulheres foram distribuídas, de forma aleatória, por grupos que ou consumiam ou se abstinham de alimentos adoçados com aspartame. Os resultados indicaram que ambos os grupos perderam uma média de 10% do seu peso corporal inicial durante a fase de perda de peso, de 19 semanas, do estudo, com aqueles que consumiam LNCS a serem mais bem-sucedidos a manter a perda de peso a longo prazo durante um período de manutenção de 1 ano e um período de *follow-up* de 2 anos. Ao fim de 3 anos, o grupo que se absteve de alimentos adoçados com aspartame tinham, em média, voltado a ganhar o peso quase todo, enquanto que o grupo que consumiu alimentos adoçados com aspartame mantiveram uma média clinicamente significativa de perda de peso de 5% do seu peso corporal inicial (Figura 4) (Blackburn et al, 1997).



Carregue aqui para
aceder à Figura 4





1

2

3

4

5

6

7

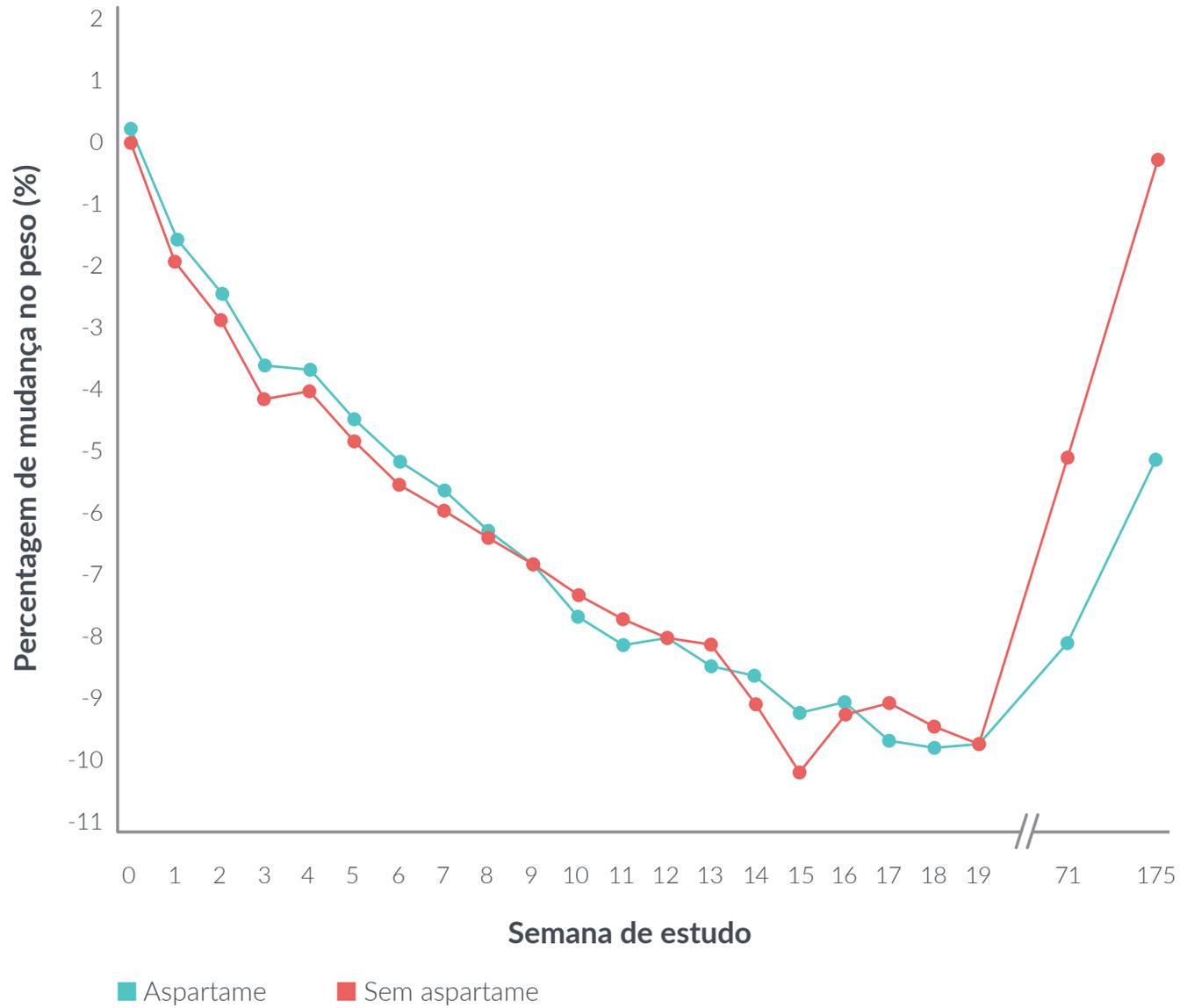


Figura 4: A percentagem de mudança no peso corporal durante 175 para mulheres (N=163) que participaram num programa abrangente de controlo do peso, com e sem produtos que contêm aspartame, com 19 semanas de perda de peso ativa, seguidas de um período de manutenção da perda de peso e de *follow-up* de 36 meses. (Blackburn et al, 1997)





1

Outro extenso RCT realizado por Peters e seus colegas (2016) indicou igualmente que as bebidas com LNCS podem ajudar as pessoas a reduzir, com sucesso, o peso corporal e a manter a perda de peso no longo prazo. O estudo avaliou os efeitos da água versus bebidas com LNCS no peso corporal de uma amostra de 303 adultos com excesso de peso e obesidade durante um programa comportamental de perda de peso de 12 semanas (Peters et al, 2014), seguido de um período de manutenção do peso de um ano (Peters et al, 2016). Os participantes foram aleatoriamente atribuídos a um de dois grupos: aqueles que foram autorizados a consumir bebidas com LNCS (710 ml/por dia) e aqueles que estavam num grupo de controlo autorizado apenas a beber água. Os resultados do estudo de *follow-up* de um ano mostraram que o grupo das bebidas com LNCS teve uma maior manutenção da perda de peso e uma maior redução da circunferência da cintura, em comparação com o grupo da água. Em termos de efeitos no peso corporal, os participantes que consumiram bebidas com LNCS tiveram uma perda de peso média de 6.21 ± 7.65 kg versus 2.45 ± 5.59 kg para o grupo da água. Em termos percentuais, 44% dos participantes do grupo das bebidas dietéticas perderam pelo menos 5% do seu peso corporal, desde o início até ao fim do primeiro ano de *follow-up*, em comparação com os 25% do grupo da água (Figura 5) (Peters et al, 2016).

2

3

4

5

6

7

Não deve haver qualquer expectativa de que os LNCS, sozinhos, levem à perda de peso, uma vez que estes não são substâncias que conseguem exercer tais efeitos semelhantes aos farmacológicos (Ashwell et al, 2020). No entanto, uma vez que a incapacidade de alcançar ou manter a perda de peso em muitos indivíduos é causado pela fraca aderência a uma alimentação com poucas calorias (Gibson e Sainsbury, 2017), um maior cumprimento da dieta, através da melhoria da palatabilidade da alimentação com o uso de LNCS, pode ser um fator útil nos esforços de gestão do peso (Peters et al, 2016).

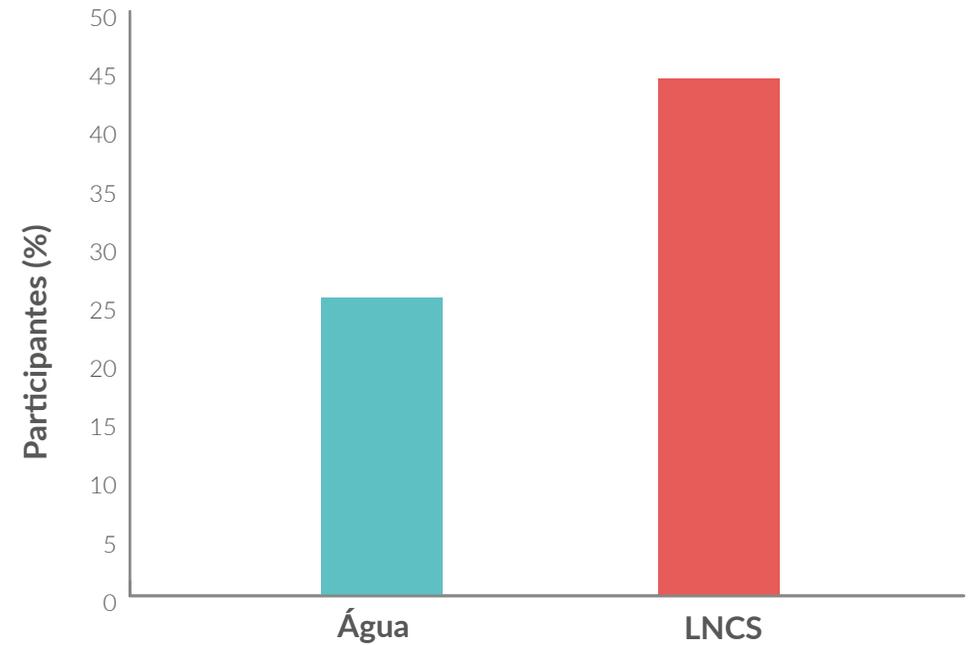


Figura 5: Percentagem de participantes que alcançaram uma perda de peso de pelo menos 5%. Resultados baseados em análises X2. N=154 para LNCS, n=149 para água. *P < 0.001 (Peters et al, 2016)





1

2

3

4

5

6

7

Quais são os benefícios do uso de LNCS em termos de apetite e gestão de peso?

Dr.ª France Bellisle: Como confirmado em muitos RCTs recentes e revisões sistemáticas da literatura, foi demonstrado que a utilização de LNCS facilita a perda de peso em dietas, ajuda na manutenção da perda de peso após uma dieta e contribui para a saciedade sensorial específica para alimentos e bebidas com sabor doce (Rogers & Appleton 2021; Rios-Leyvraz & Montez 2022). Adicionalmente, algumas evidências indicam que o uso de LNCS pode ajudar na prevenção do aumento de peso ao longo do tempo, pelo menos em pessoas jovens (de Ruyter et al, 2012; de Ruyter et al, 2013). Os benefícios, em termos de perda de peso, são modestos, mas significativos. No entanto, é de lembrar que não existe qualquer magia associada ao uso de LNCS: só serão úteis se permitirem uma redução da ingestão calórica durante períodos suficientemente longos para afetar o equilíbrio energético do organismo.

Neste ponto, vários fatores têm de ser considerados. A motivação do utilizador é importante. Também deve ser reconhecido que os LNCS apenas reduzirão o consumo de energia se reduzirem a densidade de energia dos alimentos nos quais os LNCS substituem os açúcares. Isto não é verdade para

todos os alimentos. Os consumidores devem, portanto, certificar-se que a substituição de açúcares por LNCS diminui, de facto, a densidade de energia do produto.

Os ligeiros benefícios para o peso relatados na literatura estão em linha com o que pode ser esperado de fatores nutricionais (versus fatores farmacológicos ou cirúrgicos). Apesar dos LNCS poderem ajudar no controlo do peso, eles não são, por si próprios, suficientes para reverter a obesidade. Eles podem ser vistos como uma ferramenta que uma pessoa pode querer usar para limitar o consumo de energia, no contexto de toda uma alimentação e estilo de vida. Os LNCS podem ser utilizados, de forma indolor, durante extensos períodos de tempo, facilitar o cumprimento de programas alimentares e contribuir para a saciar o apetite de uma pessoa por bebidas e alimentos com sabor doce. Todos estes efeitos representam efeitos de longo prazo consideráveis no esforço de uma pessoa contra as poderosas influências que operam no “mundo obesogénico”.





1

Controlo de peso e obesidade em crianças: O papel dos açúcares e dos adoçantes sem ou de baixas calorias

A prevalência de excesso de peso e obesidade tem aumentado dramaticamente em todo o mundo entre crianças e adolescentes, com a estimativa de que mais de 340 milhões de indivíduos com idades entre os 5 e os 19 anos têm excesso de peso ou obesidade (WHO, 2021). As recomendações para a gestão do excesso de peso e da obesidade em crianças e adolescentes apelam à criação de estratégias alimentares que podem ajudar a reduzir o consumo total de energia e o consumo de bebidas e alimentos densos em energia e fracos em nutrientes, com elevados teores de gorduras e açúcares (Hassapidou et al, 2023). Além disso, a OMS recomenda o consumo reduzido de açúcares livres quer em adultos, quer em crianças (WHO, 2015). No entanto, as crianças têm uma preferência clara pelo sabor doce (Bellisle, 2015) e, como tal, gerir a doçura na alimentação das crianças pode ser um desafio (cf. [Capítulo 7](#)). Utilizar os LNCS em substituição dos açúcares foi considerada uma ferramenta útil para ajudar a reduzir o consumo de produtos com açúcar, preservando, ao mesmo tempo, o sabor doce. No entanto, continuam a existir dúvidas sobre o seu uso em crianças (Baker-Smith et al, 2019).

2

3

4

5

6

7

Os primeiros estudos publicados nos anos 70, que investigaram os efeitos dos LNCS adicionados em forma de cápsulas na alimentação das crianças e dos adolescentes, mostraram que os próprios LNCS não têm qualquer efeito adverso no peso corporal e noutros resultados de saúde examinados nestes estudos (Frey, 1976; Knopp et al, 1976). Ensaio mais recentes, que estudam o impacto da substituição de SSBs por alternativas com LNCS, mostraram efeitos benéficos da tal substituição na adiposidade das crianças (Ebbeling et al, 2006; Rodearmel et al, 2007; Ebbeling et al, 2012; de Ruyter et al, 2012). Os resultados destes estudos são apresentados na [Tabela 2](#).

Num dos maiores RCTs até à data, realizado em 641 crianças com peso normal, entre os 5 e 11 anos, nos Países Baixos, o consumo de bebidas com LNCS versus SSBs durante 18 meses reduziu o aumento de peso e a acumulação de gordura associados ao crescimento nessa idade (de Ruyter et al, 2012). Este efeito foi superior em crianças com um IMC inicial maior, devido à tendência reduzida para compensar as calorias “poupadas” pela troca de bebidas nestas crianças (Katan et al, 2016). Mais especificamente, as crianças com IMC superior, escolhidas aleatoriamente para receber bebidas sem açúcar, pareciam recuperar apenas 13% das calorias removidas das suas bebidas, levando a uma redução mais acentuada do peso e da gordura em crianças com um maior IMC inicial. Esta análise secundária dos dados do estudo de Ruyter et al (2012) mostra que reduzir a ingestão de SSBs através da substituição por opções de baixas calorias pode beneficiar uma grande proporção de crianças, especialmente aquelas que mostram uma tendência para ter excesso de peso, mas também aquelas para as quais o excesso de peso ainda não é evidente (Katan et al, 2016). Do mesmo modo, num estudo feito em adolescentes, o efeito benéfico de substituir SSBs por bebidas com LNCS na redução do aumento de peso é mais proeminente em adolescentes com um IMC mais elevado (idades entre os 13 e os 18) (Ebbeling et al, 2006). Uma revisão sistemática e meta-análise de RCTs recente indica igualmente que o consumo de LNCS versus açúcares resultou num menor ganho de IMC em adolescentes e em crianças / adolescentes com obesidade (Espinosa et al, 2023).





1

2

3

4

5

6

7

Tabela 2: Resumo dos resultados de ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCTs) realizados em crianças e adolescentes, que estudou os efeitos da substituição de bebidas açucaradas (SSBs) por bebidas com adoçantes sem ou de baixas calorias (LNCSBs) para o peso corporal.

Publicação (autor; ano)	Descrição do estudo	Conclusões
RCTs em crianças e adolescentes		
Ebbeling et al, 2006	RCT de desenho paralelo; 103 adolescentes, 13-18 anos, que consumiam regularmente SSBs, foram designados para substituir SSBs por LNCSBs (grupo de intervenção) ou para não fazerem nenhuma mudança (grupo de controlo) durante 25 semanas.	O consumo de SSBs diminuiu no grupo de intervenção (LNCSBs); Entre os participantes com um peso corporal mais elevado, o IMC reduziu significativamente mais no grupo de intervenção, comparado com o de controlo, com um efeito líquido de -0.75 kg/m ² .
Rodearmel et al, 2007	RCT de desenho paralelo; Uma intervenção de 6 meses em famílias com pelo menos 1 criança com, ou em risco de ter, excesso de peso, 7-14 anos. Grupo de intervenção, n=116, substituiu SSBs por LNCSB e andaram 2000 passos adicionais por dia; grupo de controlo, n=102, foi solicitado que não mudassem os seus hábitos de alimentação e atividade física.	Durante o período de intervenção de 6 meses, ambos os grupos mostraram uma redução no IMC para a sua idade, no entanto, o grupo de intervenção (LNCSBs) tinha uma percentagem significativamente mais elevada de crianças que mantiveram ou reduziram o IMC para a sua idade, comparado com o grupo de controlo.
Ebbeling et al, 2012	RCT de desenho paralelo; 224 adolescentes com excesso de peso ou obesidade, 13-18 anos, que consumiam regularmente SSBs, foram designados para substituir SSBs por água e LNCSBs (grupo de intervenção) ou para não fazerem nenhuma mudança (grupo de controlo) durante 1 ano, com um período de <i>follow-up</i> de mais 1 ano.	O consumo de SSBs diminuiu no grupo de intervenção; A substituição de SSBs por LNCSBs reduziu o aumento de peso nos adolescentes no primeiro ano: verificaram-se diferenças significativas entre os grupos no IMC (-0.57 kg/m ²) e no peso corporal (-1.9 kg) no primeiro ano, que não foram mantidas no segundo ano de <i>follow-up</i> .
De Ruyter et al, 2012; Katan et al, 2016	RCT de desenho paralelo; 641 crianças com peso normal, 5-11 anos, às quais foram atribuídos 250 ml por dia de um LNCSB (grupo sem açúcar) ou 250 ml por dia de SSB (grupo com açúcares) durante 18 meses.	O consumo de LNCSBs vs. SSBs reduziu o aumento de peso e a acumulação de gordura; O peso aumentou 6.35 kg no grupo dos LNCSB, em comparação com 7.37 kg no grupo dos açúcares. O aumento das medidas da espessura de pregas cutâneas, do rácio cintura-altura e da massa gorda também foi significativamente menor no grupo dos LNCS; o efeito observado foi maior em crianças com um IMC maior.





1

2

3

4

5

6

7

Uma declaração política da *American Academy of Pediatrics* (AAP) concluiu que “Quando substituídos por bebidas ou alimentos adoçados com calorias, os NNSs [adoçantes não nutritivos] podem reduzir o aumento de peso ou promover quantidades pequenas de perda de peso (~1 kg) em crianças (e adultos)” (*Baker-Smith et al, 2019*). Enquanto que o relatório da AAP reconheceu que não se deve esperar que o uso de LNCS leve a uma perda de peso substancial, declarou também que as crianças que vivem com certas doenças, como obesidade e diabetes tipo 2, podem beneficiar do uso de LNCS se estes forem usados para substituir os adoçantes calóricos na alimentação.

Do mesmo modo, uma revisão extensa da literatura por um grupo de peritos mexicanos concluiu que o uso de LNCS pode ajudar a reduzir o consumo de energia e açúcares nas crianças (*Wakida-Kuzunoki et al, 2017*). Além disso, as evidências analisadas neste trabalho apoiaram a afirmação de que a substituição de açúcares por LNCS pode levar a um menor aumento de peso nas crianças. O grupo de peritos observou que, no geral, a restrição de calorias não deve ser promovida em crianças saudáveis durante os períodos de crescimento e desenvolvimento, no entanto, em crianças que requerem uma restrição de calorias ou redução de açúcar, como crianças que vivem com excesso de peso ou obesidade, os LNCS podem ser utilizados de forma segura.

No geral, as crianças necessitam de energia adequada e de uma variedade de alimentos e nutrientes como parte de uma alimentação equilibrada para apoiar o crescimento e desenvolvimento e para alcançar ou manter um peso saudável para a sua altura (*Gidding et al, 2006*). A restrição de calorias não deve ser promovida durante o crescimento, ao não ser que uma criança ou adolescente precise de controlar o ganho de excesso de peso. Na gestão do excesso de peso e obesidade em crianças e adolescentes, mudanças no estilo de vida, incluindo mudanças na alimentação com o objetivo de reduzir a ingestão total de calorias, aumento da atividade física e redução do sedentarismo são fundamentais para o controlo de peso. Em crianças com doenças que requerem a redução do consumo de açúcar e / ou energia, como a obesidade, a síndrome metabólica ou diabetes tipo 1 e 2, os LNCS podem ser uma ferramenta alimentar adicional a ser incluída num estilo de vida saudável que integra uma alimentação equilibrada e atividade física (*Wakida-Kuzunoki et al, 2017*).





1

2

3

4

5

6

7

Os adoçantes sem ou de baixas calorias têm um papel na epidemia da obesidade?

Prof.ª Alison Gallagher: Existem evidências claras de que, quando é feita a substituição de produtos açucarados por equivalentes com LNCS, pode ser alcançada uma redução geral da ingestão de calorias. Para além disso, porque tais reduções de energia são alcançadas sem a redução de sabor ou doçura na alimentação global, é provável que essas “trocas de açúcar” irão efetivamente garantir um maior cumprimento da dieta e melhores resultados de gestão de peso a longo prazo para os indivíduos. Para reduzir adequadamente a epidemia da obesidade, nenhuma estratégia isolada será suficiente. Os LNCS permitem aos indivíduos assumir o controlo da densidade energética da sua alimentação, porém, não são uma solução milagrosa. Apesar de a substituição do açúcar em bebidas ser relativamente simples, isto torna-se mais desafiante para produtos alimentares nos quais os açúcares adicionados agem, para além do sabor doce, como um agente de conservação, aromatização e corante, um agente de volume, substrato de fermentação e como um modificador de textura.

As causas da obesidade têm múltiplos fatores e requerem uma variedade de estratégias focadas no indivíduo até ao nível da população. No entanto, como qualquer estratégia de saúde pública, é necessário mais trabalho para educar o consumidor para os benefícios dos LNCS enquanto parte de uma alimentação saudável e energeticamente equilibrada, de forma a que os potenciais benefícios do uso dos LNCS possam ser maximizados. Os LNCS não são a “varinha mágica” para a epidemia da obesidade, mas têm, de facto, um papel útil a desempenhar na gestão do peso corporal e, como tal, têm um papel real a desempenhar na luta contra a epidemia da obesidade.





Conclusão

1

2

3

4

5

6

7

Ao reduzirem a densidade de energia dos alimentos e bebidas nos quais substitutos de açúcares são usados, os LNCS podem ajudar a diminuir o consumo geral de energia e, assim, serem uma ferramenta útil no controlo de peso. Naturalmente que não é de esperar que os LNCS atuem como a “varinha mágica” e causem uma redução de peso por si só, portanto, o impacto geral irá depender da quantidade de açúcares e calorias substituídas na alimentação pelo uso dos LNCS.

Numa altura em que as taxas de excesso de peso e obesidade continuam a aumentar em todo o mundo, a opção de consumir uma bebida ou alimento com LNCS em vez da versão com açúcar pode ser útil para reduzir o consumo geral de açúcares alimentares e energia e, consequentemente, para o controlo do peso, quando utilizados enquanto parte de um regime alimentar equilibrado e de um estilo de vida saudável.





Referências

1. Abdallah L, Chabert M, Louis-Sylvestre J. Cephalic phase responses to sweet taste. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(3):737-43
2. Andrade C. Cause versus association in observational studies in psychopharmacology. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(8):e781-4
3. Ashwell M, Gibson S, Bellisle F, Buttriss J, Drewnowski A, Fantino M, et al. Expert consensus on low-calorie sweeteners: facts, research gaps and suggested actions. *Nutr Res Rev.* 2020;33(1):145-154
4. 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-E939
5. Baker-Smith CM, de Ferranti SD, Cochran WJ; COMMITTEE ON NUTRITION, SECTION ON GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY, AND NUTRITION. The Use of Nonnutritive Sweeteners in Children. *Pediatrics.* 2019;144(5):e20192765
6. Bellisle F. Intense Sweeteners, Appetite for the Sweet Taste, and Relationship to Weight Management. *Curr Obes Rep.* 2015;4(1):106-110
7. Blackburn GL, Kanders BS, Lavin PT, Keller SD, Whatley J. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short-and long-term control of body weight. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2):409-418
8. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2018;39(2):79-132
9. British Dietetic Association (BDA). Policy Statement. The use of artificial sweeteners. Published: November 2016. Review date: November 2019. Available at: <https://www.bda.uk.com/uploads/assets/11ea5867-96eb-43df-b61f2cbe9673530d/policystatementsweetners.pdf>. (Accessed 22 October 2022)
10. Brown J, Clarke C, Johnson Stoklossa C, Sievenpiper J. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Medical Nutrition Therapy in Obesity Management. Available at: https://obesitycanada.ca/wp-content/uploads/2022/10/Medical-Nutrition-Therapy_22_FINAL.pdf. (Accessed 22 October 2022)
11. Bryant C, McLaughlin J. Low calorie sweeteners: Evidence remains lacking for effects on human gut function. *Physiology and Behaviour.* 2016;164(Pt B):482-5.
12. Burke MV, Small DM. Physiological mechanisms by which non-nutritive sweeteners may impact body weight and metabolism. *Physiol Behav.* 2015;152(Pt B):381-8
13. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305-310
14. Catenacci VA, Pan Z, Thomas JG, Ogden LG, Roberts SA, Wyatt HR, et al. Low/no calorie sweetened beverage consumption in the National Weight Control Registry. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(10):2244-51
15. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med.* 2012;367(15):1397-1406
16. de Ruyter JC, Katan MB, Kuijper LD, Liem DG, Olthof MR. The effect of sugar-free versus sugar-sweetened beverages on satiety, liking and wanting: An 18 month randomized double-blind trial in children. *PlosOne.* 2013;8(10):e78039
17. Dhillon J, Lee JY, Mattes RD. The cephalic phase insulin response to nutritive and low-calorie sweeteners in solid and beverage form. *Physiol Behav.* 2017;181:100-109
18. Dietary Guidelines Advisory Committee (DGAC) 2020. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Agriculture and the Secretary of Health and Human Services. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC. Available at: <https://doi.org/10.52570/DGAC2020>
19. Drewnowski A. Intense sweeteners and energy density of foods: implications for weight control. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:757-763
20. Drewnowski A, Rehm C. The use of low-calorie sweeteners is associated with self-reported prior intent to lose weight in a representative sample of US adults. *Nutr Diabetes.* 2016;6(3):e202
21. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics.* 2006;117(3):673-680
22. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med.* 2012;367(15):1407-16
23. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Supplement_1):S68-S96
24. Espinosa A, Mendoza K, Laviada-Molina H, Rangel-Méndez JA, Molina-Segui F, Sun Q, et al. Effects of non-nutritive sweeteners on the BMI of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and prospective cohort studies. *Lancet Glob Health.* 2023;11 Suppl 1:S8. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00093-1
25. Fantino M, Fantino A, Matray M, Mistretta F. Beverages containing low energy sweeteners do not differ from water in their effects on appetite, energy intake and food choices in healthy, non-obese French adults. *Appetite.* 2018;125:557-565
26. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(5):739-58
27. Ford HE, Peters V, Martin NM, Sleeth ML, Ghatei MA, Frost GS, et al. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(4):508-13
28. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, Reppert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(10):1659-79
29. Frey GH. Use of aspartame by apparently healthy children and adolescents. *J Toxicol Environ Health.* 1976;2(2):401-15
30. Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, et al. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(3):E473-9





1

2

3

4

5

6

7

31. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the American D. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2012;126(4):509-19
32. Gibson AA, Sainsbury A. Strategies to Improve Adherence to Dietary Weight Loss Interventions in Research and Real-World Settings. *Behav Sci (Basel)*. 2017;7(3):44
33. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, et al; American Heart Association. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics*. 2006;117(2):544-59
34. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte DJ, Roberts A, Trout JR. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;88:22-33
35. Hassapidou M, Duncanson K, Shrewsbury V, Ells L, Mulrooney H, Androutsos O, et al. EASO and EFAD Position Statement on Medical Nutrition Therapy for the Management of Overweight and Obesity in Children and Adolescents. *Obes Facts*. 2023;16(1):29-52
36. Hughes RL, Davis CD, Lobach A, Holscher HD. An Overview of Current Knowledge of the Gut Microbiota and Low-Calorie Sweeteners. *Nutr Today*. 2021;56(3):105-113
37. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Carson JA, Després JP, Hu FB, et al; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Low-Calorie Sweetened Beverages and Cardiometabolic Health: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(9):e126-e140
38. Just T, Pau HW, Engel U, Hummel T. Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? *Appetite*. 2008;51(3):622-7
39. Katan MB, de Ruyter JC, Kuijper LD, Chow CC, Hall KD, Olthof MR. Impact of Masked Replacement of Sugar- Sweetened with Sugar-Free Beverages on Body Weight Increases with Initial BMI: Secondary Analysis of Data from an 18 Month Double-Blind Trial in Children. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0159771
40. Keller A, O'Reilly EJ, Malik V, Buring JE, Andersen I, Steffen L, et al. Substitution of sugar-sweetened beverages for other beverages and the risk of developing coronary heart disease: Results from the Harvard Pooling Project of Diet and Coronary Disease. *Prev Med*. 2020;131:105970
41. Knopp RH, Brandt K, Arky RA. Effects of aspartame in young persons during weight reduction. *J Toxicol Environ Health*. 1976;(2):417-428
42. Lasschuijt MP, Mars M, de Graaf C, Smeets PAM. Endocrine Cephalic Phase Responses to Food Cues: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2020;11(5):1364-1383
43. Laviada-Molina H, Almeda-Valdés P, Arellano-Montaña S, Bermúdez Gómez-Llanos A, Cervera-Cetina MA, Cota-Aguilar J, et al. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre los edulcorantes no calóricos. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2017;4:24-41
44. Laviada-Molina H, Escobar-Duque ID, Pereyra E, Romo-Romo A, Brito-Córdova G, Carrasco E, et al. Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes sobre uso de edulcorantes no calóricos en personas con diabetes. *Rev ALAD*. 2018;8:152-74
45. 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
46. Lee HY, Jack M, Poon T, Noori D, Venditti C, Hamamji S, et al. Effects of Unsweetened Preloads and Preloads Sweetened with Caloric or Low-/No-Calorie Sweeteners on Subsequent Energy Intakes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Human Intervention Studies. *Adv Nutr*. 2021;12(4):1481-1499
47. Lee JJ, Khan TA, McGlynn N, Malik VS, Hill JO, Leiter LA, Jeppesen PB, et al. Relation of Change or Substitution of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages With Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2022;45(8):1917-1930
48. Lobach AR, Roberts A, Rowland IR. Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. *Food Chem Toxicol*. 2019;124:385-399
49. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J*. 2017;16(1):55
50. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutr Rev*. 2016;74(11):670-689
51. Mattes R. Effects of aspartame and sucrose on hunger and energy intake in humans. *Physiol Behav*. 1990;47(6):1037-44
52. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 1-14
53. 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. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e222092
54. Mela DJ, McLaughlin J, Rogers PJ. Perspective: Standards for Research and Reporting on Low-Energy ("Artificial") Sweeteners. *Adv Nutr*. 2020;11(3):484-491
55. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):765-77
56. Morey S, Shafat A, Clegg ME. Oral versus intubated feeding and the effect on glycaemic and insulinaemic responses, gastric emptying and satiety. *Appetite*. 2016;96:598-603
57. Morriconi L, Bombonato M, Cattaneo AG, Enrini R, Lugari R, Zandomenighi R, et al. Food-related sensory stimuli are able to promote pancreatic polypeptide elevation without evident cephalic phase insulin secretion in human obesity. *Horm Metab Res*. 2000;32(6):240-5
58. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627-42
59. Normand M, Ritz C, Mela D, Raben A. Low-energy sweeteners and body weight: a citation network analysis. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021;4(1):319-332
60. O'Connor D, Pang M, Castelnuevo G, Finlayson G, Blaak E, Gibbons C, et al. A rational review on the effects of sweeteners and sweetness enhancers on appetite, food reward and metabolic/adiposity outcomes in adults. *Food Funct*. 2021;12(2):442-465





1

2

3

4

5

6

7

61. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Front Nutr.* 2021;7:598340
62. Peters JC, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z, Wojtanowski AC, Vander Veur SS, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss during a 12-week weight loss treatment program. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(6):1415-21
63. Peters JC, Beck J, Cardel M, Wyatt HR, Foster GD, Pan Z, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: A randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(2):297-304
64. Peters JC, Beck J. Low calorie sweetener (LCS) use and energy balance. *Physiol Behav.* 2016;164(Pt B):524-528
65. Piernas C, Tate DF, Wang X, Popkin BM. Does diet-beverage intake affect dietary consumption patterns? Results from the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:604-611
66. Pullicin AJ, Glendinning JI, Lim J. Cephalic phase insulin release: A review of its mechanistic basis and variability in humans. *Physiol Behav.* 2021;239:113514
67. Richardson MB, Williams MS, Fontaine KR, Allison DB. The development of scientific evidence for health policies for obesity: why and how? *Int J Obes (Lond).* 2017;41(6):840-848
68. Rios-Leyvraz M, Montez J. Health effects of the use of non-sugar sweeteners: a systematic review and meta-analysis. World Health Organization (WHO) 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353064> License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
69. Rodearmel SJ, Wyatt HR, Stroebele N, Smith SM, Ogden LG, Hill JO. Small changes in the dietary sugar and physical activity as an approach to preventing weight gain: the America on the Mover family study. *Pediatrics.* 2007;120(4):e869-879
70. Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, Higgs S, Lluch A, Ness AR, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(3):381-94
71. Rogers PJ. The role of low-calorie sweeteners in the prevention and management of overweight and obesity: evidence v. conjecture. *Proc Nutr Soc.* 2018;77(3):230-238
72. 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. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(3):464-478
73. Sievenpiper JL, Khan TA, Ha V, Vigiouliou E, Auyeung R. The importance of study design in the assessment of nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health. *CMAJ.* 2017;189(46):E1424-E1425
74. Teff KL, Devine J, Engelman K. Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. *Physiol Behav.* 1995;57(6):1089-95
75. 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. *BMJ.* 2019;364:k4718
76. U.S. Department of Agriculture (USDA) and U.S. Department of Health and Human Services (HHS). *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025.* 9th Edition. December 2020. Available at: <https://www.dietaryguidelines.gov>
77. Wakida-Kuzunoki GH, Aguiñaga-Villaseñor RG, Avilés-Cobián R, et al. Edulcorantes no calóricos en la edad pediátrica: análisis de la evidencia científica [Low calorie sweeteners in childhood: analysis of the scientific evidence]. *Revista Mexicana de Pediatría.* 2017;84(suppl 1):S3-S23
78. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875-E891
79. World Health Organization (WHO) Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/
80. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight factsheet. 9 June 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Accessed 21 October 2022)
81. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
82. WHO (World Health Organization). Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
83. Zhang R, Noronha JC, Khan TA, McGlynn N, Back S, Grant SM, et al. The Effect of Non-Nutritive Sweetened Beverages on Postprandial Glycemic and Endocrine Responses: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15(4):1050.

