

Projeto Moon Health – Fase 1

“Índice glicêmico e efeitos do consumo de um substituto de açúcares e adoçantes”

Pesquisadora principal: Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira

Pesquisador associado: Tulio Konstantyner

Resumo

Introdução: As doenças crônicas não transmissíveis são as principais causas de mortalidade precoce. Diabetes, dislipidemias e obesidade estão fortemente associadas ao consumo excessivo de açúcares de alto índice glicêmico. Avaliar substitutos permite oferecer alternativas mais seguras para indivíduos com risco ou diagnóstico dessas doenças. **Objetivo:** Estimar o índice glicêmico de um substituto de açúcares e adoçantes.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado (período de *washout* de 1 semana) com 12 adultos saudáveis. O período de acompanhamento dos participantes será de 120 minutos. Serão coletados dados clínicos, socioeconômicos e demográficos dos participantes, que serão alocados em dois grupos de seis indivíduos. Todos os participantes receberão a intervenção e o controle, seja na primeira ou na segunda etapa. O desfecho será a resposta glicêmica, medida por meio de glicemia capilar 2 minutos antes da ingestão da bebida açucarada e aos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após esta ingestão. O produto a ser testado será o *Moon Sugar Free* composto por: (1) fibras alimentares polidextrose III (polímero de glucose, que utiliza sorbitol e ácido cítrico, sem açúcar); (2) edulcorantes naturais (glicosídeo de esteviol – reb A, C, M); (3) taumatina I e II (thauma-color green sugar 00012020); e (4) aroma natural (modulex 004013SD). Sem glúten e zero açúcares. Curvas glicêmicas serão criadas a partir dos valores de glucose no sangue medidos ao longo do tempo após a ingestão do alimento testado (produto avaliado) e do alimento de referência (glucose). Elas mostrarão como os níveis de glucose variam com o tempo. Este número de pontos (medidas) é suficiente para confiabilidade e precisão do cálculo da área sob a curva glicêmica (AUC) por meio do método trapezoidal. Resultados esperados: identificação do índice glicêmico do produto testado.

Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis (obesidade, diabetes, dislipidemias) são as principais causas de mortalidade precoce, pois resultam na marcha aterosclerótica e desencadeiam as doenças cardiovasculares (DCV).^{1,2}

O fator genético consiste em componente importante, mas a redução da atividade física e a alimentação inadequada também contribuem para a evolução da marcha aterosclerótica.³

O alto consumo de carboidratos simples diário desencadeia maior risco de diabetes, dislipidemias e obesidade. A Organização Mundial da Saúde – OMS orienta a ingestão de carboidratos simples na quantidade de 10% do valor energético total (VET) de carboidratos, sendo ideal 5% do VET.⁴

Assim, a população mais orientada reduz o consumo diário de alimentos com alto índice glicêmico (IG) e alta carga glicêmica, além de ingerir menor quantidade de sacarose. As dietas com baixo IG são leite, cereais integrais, feijão e outros grãos, ricos em fibra alimentar, amido resistente e/ou frutanos, além de redução da capacidade de controlar a glicemia e a insulina na corrente sanguínea em refeição rica em carboidratos com altos IG e carga glicêmica.⁵

Os substitutos da sacarose, principalmente nos diabéticos, são os adoçantes artificiais e naturais. A recomendação é relevante para todos os adoçantes não nutritivos, que são definidos nesta diretriz como todos os adoçantes sintéticos e adoçantes não nutritivos de ocorrência natural ou modificados que não são classificados como açúcares.^{6,7} Os adoçantes artificiais incluem acesulfame K, aspartame, advantame, ciclamatos, neotame, sacarina, sucralose, que foram aprovados pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) e pela Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA). Os açúcares de baixa caloria e os álcoois de açúcar (polióis) contêm calorias, não sendo considerados adoçantes (sorbitol, lactitol, xilitol, manitol, eritritol, trealose e maltitol).^{6,7}

A recomendação da diretriz da OMS a respeito aos adoçantes foi feita com base em evidências que sugerem que pode haver efeitos à saúde associados ao uso de adoçantes, independentemente do tipo de adoçantes apresentam impacto na saúde. As estruturas químicas exclusivas e diferentes, intensidades de doçura e propriedades organolépticas diferenciam os adoçantes. A redução de ingestão de açúcares livres deve ser implementada no contexto da obtenção e manutenção de uma dieta saudável. Os açúcares livres são frequentemente encontrados em alimentos e bebidas altamente

processados com perfis nutricionais indesejáveis, a simples substituição dos açúcares livres por adoçantes não significa a boa qualidade da alimentação. A substituição de açúcares livres na dieta por fontes de doçura natural, como frutas, bem como alimentos e bebidas sem açúcar minimamente processados possibilita a melhorar a qualidade da dieta.⁶

As evidências de ensaios clínicos randomizados (ECRs) para adultos ingerindo adoçantes sem açúcares, descrevem a melhor escolha alimentar. O uso destes adoçantes qualquer maneira resultou em redução da ingestão de açúcares e energia, menor peso corporal e menor IMC em ECR de curto prazo (todos com evidência de baixa certeza), a maioria dos quais durou até 3 meses ou menos. O uso de adoçantes não afetou significativamente outras medidas de gordura corporal ou marcadores intermediários de saúde cardiometabólica, incluindo glicose, insulina ou lipídios no sangue (evidência de certeza muito baixa a moderada). As evidências de um pequeno número de estudos de longo prazo, com duração de 6 a 18 meses, não sugeriram um efeito sobre o peso corporal, mas foi difícil de interpretar devido a muitas diferenças na forma como esses estudos foram conduzidos e os resultados relatados.⁶

Quando a ingestão de adoçantes foi comparada diretamente com a ingestão de açúcares livres (estudo adoçantes versus açúcares), aqueles que receberam adoçantes tiveram peso corporal e IMC mais baixos, semelhante em magnitude aos resultados quando o adoçante foi usado de qualquer maneira. Entretanto, a maioria desses dos estudos forneceu alimentos e bebidas contendo adoçantes ou açúcares livres, além das dietas existentes e, portanto, não mediram diretamente os efeitos da substituição de açúcares livres por adoçantes. Na comparação de outro placebo ou água com o adoçante, não foram observados efeitos sobre o peso corporal ou o IMC. Quando os adoçantes foram avaliados especificamente como substitutos de açúcares livres em um pequeno número de ECRs: consumidores habituais de alimentos ou bebidas que continham açúcares livres modificaram para ingestão de adoçantes, o efeito sobre o peso corporal foi significativamente enfraquecido em relação ao observado para os adoçantes usados de qualquer maneira, porém sem um efeito sobre o IMC.⁶

As evidências de estudos observacionais prospectivos com período máximo 10 anos de acompanhamento destacou: maior ingestão de adoçantes foi associada a um IMC mais alto e a um risco maior de obesidade incidente, embora as outras medidas de gordura corporal não obtiveram diferenças (evidência de certeza muito baixa a baixa).⁶ Entretanto, a maior ingestão de adoçantes foi associada ao aumento do risco de diabetes

tipo 2 e DCV, além da mortalidade por DCV, e por todas as causas em estudos observacionais prospectivos de longo prazo com acompanhamento médio de 13 anos (evidência de certeza muito baixa a baixa), porém não foram associadas as diferenças na incidência ou mortalidade geral por câncer (evidência de certeza muito baixa) e incidência geral de câncer ou mortalidade (evidência de certeza muito baixa). O uso de adoçantes (predominante a sacarina) foi associado ao aumento do risco de câncer de bexiga, conforme avaliado em estudos de caso-controle (evidência de certeza muito baixa).⁶ Assim, a elevada quantidade de ingestão de adoçantes diário pode também desencadear excesso de peso e contribuir para gênese de doenças cardiovasculares.

Os adoçantes naturais, derivados de plantas, como o esteviosídeo, glicirrizina, osladina, monelina, taumatina ganham destaque com a vantagem adicional de não impor nenhum problema à saúde.⁸

A *Stevia rebaudiana* é um arbusto pertencente à família Asteraceae (nativa da América do Sul), cujas folhas contêm glicosídeos diterpênicos, como esteviosídeo, esteviolbiosídeo, rubusosídeo, dulcosídeo A e rebaudiosídeos A, B, C, D, E, F e M. Seus extratos são usados como adoçantes naturais não calóricos porque são 250 vezes mais doces do que a sacarose.⁹ Somente os glicosídeos de esteviol altamente purificados (E960) foram aprovados para uso em alimentos no EUA.¹⁰ Os glicosídeos de esteviol são doces, têm poucas calorias e não são carcinogênicos, mas consumir mais do que o limite da IDA de 4 mg/ Kg de peso corporal-1 d-1 não é seguro (Regulamento da UE 1129/2011).^{11,12}

As raízes da *Stevia rebaudiana* contêm inulina e frutanos, ingredientes alimentares funcionais que têm um efeito positivo na saúde humana.^{13,14} A capacidade de fermentação dos frutanos como substrato para a microbiota é específica da cepa. Os frutanos derivados da *S. rebaudiana*, especialmente aqueles com um grau de polimerização <6 (carboidratos com cadeias de tamanhos diferentes), melhoraram o crescimento de cepas microbianas selecionadas (bifidobactérias e lactobacilos) que são importantes para a função intestinal.¹⁵

Os glicosídeos de esteviol são adoçantes intensos, feito das folhas da planta *Stevia* (*Stevia rebaudiana* Bertoni), mas também podem ser produzidos usando outros métodos. Os glicosídeos de esteviol são cerca de 150 a 300 vezes mais doces do que o açúcar, assim um uso em quantidade restrita iguala a doçura do açúcar comum.^{14,16}

O *Food Standards Code* permite que glicosídeos de esteviol sejam adicionados a certos alimentos como um aditivo alimentar. Existem três maneiras aprovadas de produzir

glicosídeos de esteviol na Austrália e na Nova Zelândia: extração diretamente das folhas da planta estévia, seguida de concentração e purificação; uso de enzimas para converter extrato de folha de estévia em diferentes tipos de glicosídeos de esteviol, sendo que as enzimas usadas neste processo são provenientes de microrganismos geneticamente modificados; fermentação do açúcar (não da planta estévia) para produzir os glicosídeos de esteviol usando levedura geneticamente modificada.¹⁷ Quando adicionados aos alimentos, os glicosídeos de esteviol devem ser declarados na lista de ingredientes pelo nome da classe de aditivo alimentar apropriado, seguido pelo número do código ou nome entre colchetes, por exemplo, [adoçante (960)] ou [adoçante glicosídeos de esteviol].¹⁷

Em 2023, foi publicado um documento a respeito de grau de doçura e risco do consumo de glicosídeos de esteviol - *Intense sweeteners review. Steviol glycosides risk assessment. Food Standards Australia New Zealand* (FSANZ) realizou suas contribuições à revisão dos adoçantes intensos e à avaliação de risco do glicosídeo de esteviol. *New Zealand Ministry for Primary Industries* (MPI) contribuiu para o projeto e a execução da avaliação de risco, execução da avaliação de risco. O MPI também forneceu financiamento para a compra e análise de amostras. *The Institute of Environmental Science and Research* (ESR) realizou o desenvolvimento e a validação do método analítico para glicosídeos de esteviol, adquiriu todas as amostras da Nova Zelândia e amostras da Nova Zelândia e analisou todas as amostras de alimentos e bebidas que continham glicosídeos de esteviol.¹⁷ Assim, nas evidências atuais disponíveis para essa avaliação, não há preocupações com a segurança relacionadas ao uso atual de glicosídeos de esteviol no suprimento de alimentos da Austrália e da Nova Zelândia.

A taumatina é um adoçante, derivado naturalmente dos arilos dos frutos de uma planta cultivada em regiões tropicais - *Thaumatococcus daniellii* (Benth), pertencente à família *Marantaceae*. A *Thaumatococcus daniellii* é uma grande erva com flores que pode crescer até 4 metros de altura e é encontrada nas florestas tropicais da África Ocidental, desde Serra Leoa até a República Democrática do Congo.⁷

Além dos adoçantes mencionados anteriormente, existem vários compostos doces encontrados na natureza que pertencem a três classes: terpenóides, flavonóides e proteínas.^{18,19} Essas proteínas derivadas naturalmente são muito doces até 100 a 1000 vezes mais doces do que o açúcar de mesa ou a sacarose em uma massa. O poder adoçante da taumatina foi elucidado pela primeira vez em 1855 por um cirurgião britânico,^{18,19} sendo a doçura 100.000 vezes maior do que a da sacarose em uma base molar, mesmo em uma concentração baixa de 50 nM.⁷ Oito proteínas doces foram

identificadas: taumatina, monelina, mabinlina, lisossima, pentadina, brazzeína), curculina e miraculina.⁷

A segurança da proteína foi avaliada pelo SCF e pelo JECFA, que concluíram que a taumatina pode ser considerada um ingrediente aceitável para uso, assim como declarado pela *European Food Safety Authority, EFSA & Panel on Food Additives and Nutrient Additives Sources Added to Food* (2015).²⁰

Essa proteína doce é aprovada na União Europeia desde 1984 (E957) sob o Anexo II do Regulamento (CE) nº 1333/2008 (Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) Painel de Aditivos Alimentares e Fontes de Nutrientes Adicionados aos Alimentos, 2015) e possui aprovação GRAS (Generally Regarded as Safe) nos Estados Unidos (número FEMA GRAS 3732).²⁰ Também foi aprovado na Grã-Bretanha em 1983 para ser usado em alimentos e produtos farmacêuticos, com exceção de alimentos para bebês. Além disso, a taumatina é realçador de sabor e adoçante de alta intensidade em vários países.²¹

No parecer do JECFA (2015), foi indicado que o único efeito dietético da taumatina era uma contribuição insignificante para a ingestão normal de proteínas. O Painel da ANS considerou apropriado calcular a contribuição da taumatina para a ingestão normal de proteínas com base nas informações mais recentes. O Painel da ANS observou que a Ingestão de Referência Populacional (IRPI) de proteína foi recentemente definida pelo Painel de Produtos Dietéticos, Nutrição e Alergias (DNA) da EFSA em 0,83 g de proteína/kg de peso corporal/dia para adultos, aplicável tanto à proteína de alta qualidade quanto à proteína em dietas mistas, e que a IRP para crianças variou de 0,83 (adolescentes) a 1,03 g de proteína/kg de peso corporal diário (bebês).²²

Em 2011, a FEEDAP constatou a segurança da proteína para todos animais e aprova seu uso como aditivo na dose de 1 a 5 mg/kg.²³ Em 2015, o Painel calculou que uma ingestão diária máxima de 1,03 mg/kg de peso corporal/dia de taumatina, resultante da avaliação da exposição nos usos atualmente propostos, ou de 1,10 mg/kg de peso corporal/dia, nos novos níveis máximos permitidos (NMPs) propostos, representando 0,12% ou 0,13%, respectivamente, da ingestão diária total de proteína para um adulto. Essas porcentagens seriam ainda menores para crianças de todas as idades.²²

A taumatina é uma proteína com risco de alergia semelhante a família de pólen e frutas. Assim, a ingestão de taumatina pode acarretar manifestações respiratórias e dermatológicas por resposta IgE mediata.^{24,25} Além disso, as proteínas semelhantes à

taumatina (TLPs) são uma família de proteínas altamente complexa associada à defesa do hospedeiro e aos processos de desenvolvimento em plantas, animais e fungos.²⁶

Doenças crônicas como diabetes e obesidade estão fortemente associadas ao consumo excessivo de açúcares de alto IG. Avaliar substitutos permite oferecer alternativas mais seguras para indivíduos com risco ou diagnóstico dessas doenças. Produtos com baixo IG contribuem para o controle glicêmico, auxiliando na prevenção de picos de glicose e, por consequência, nas complicações associadas.²⁷

A indústria de alimentos cada vez mais busca desenvolver produtos com apelo funcional e nutricional. Muitos produtos no mercado são rotulados como "naturais", "sem açúcar" ou "com baixo IG", mas sem respaldo de estudos clínicos controlados. O IG é uma medida obtida experimentalmente em humanos, e não pode ser inferido apenas pela composição química. Assim, testar diretamente o substituto em comparação com a glicose (padrão de referência) é essencial.²⁸

Neste contexto, realizar um estudo para determinar o IG de novos substitutos de açúcar e adoçantes é uma etapa fundamental para validar seu uso seguro e eficaz, além de fornecer dados confiáveis à comunidade científica, profissionais de saúde, indústria alimentícia e consumidores. Estudos desta natureza ajudam na elaboração de recomendações dietéticas mais precisas, especialmente voltadas a populações vulneráveis como diabéticos, crianças ou idosos.²⁹

Objetivo

Estimar o índice glicêmico de um substituto de açúcares e adoçantes.

Métodos

Desenho do Estudo

Este é um ensaio clínico randomizado (ECR), duplo-cego, cruzado (crossover), com período de *washout* de 1 semana. Trata-se da primeira fase do Projeto *Moon Health* destinado a estimar o IG do produto *Moon Sugar Free* em adultos saudáveis. O presente ensaio é de fase II, pois intenciona estudar os efeitos de um substituto de açúcar e adoçantes, já regulamentado e aprovado para comercialização no Brasil, sobre um parâmetro laboratorial: concentração sérica de glicemia.

O período de acompanhamento dos participantes será de 120 minutos. A pesquisa será registrada e submetida para avaliação no *Brazilian Registry of Clinical Trials* (ReBEC).

População do Estudo

O estudo incluirá participantes adultos saudáveis, que atendam aos critérios de inclusão e não apresentem condições que possam interferir na interpretação dos resultados ou comprometer a sua segurança.

Para definição do número de sujeitos do estudo foi realizado cálculo do tamanho amostral. Foi estimado a necessidade de incluir 12 indivíduos para atender o objetivo. Os critérios de inclusão serão: idade entre 18 e 45 anos; saúde geral satisfatória, conforme estado clínico atual e resultado de exames laboratoriais e de imagem básicos; assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); ausência de histórico de alergia a peixes, castanha de caju e castanhas, ausência de doenças graves ou crônicas, como doenças cardiovasculares, hepáticas, renais ou autoimunes; e nenhum uso de medicações concomitantes que possam interferir nos resultados do estudo.

Os critérios exclusão serão: gravidez ou amamentação; alergia conhecida a qualquer componente do produto *Moon Sugar Free*; participação em outro ensaio clínico nos últimos 30 dias; histórico de abuso de substâncias ou álcool; e condições psiquiátricas que possam comprometer a adesão ao protocolo do estudo.

Os participantes serão convidados de forma pública e aberta (carta-convite – anexo 1), procedentes da rede social da pesquisadora principal, mas apenas serão recrutados se atenderem aos critérios de inclusão e não possuírem qualquer critério de exclusão.

Randomização e Cegamento

A randomização será realizada por meio de um software gerador de números aleatórios, garantindo a alocação em grupos de forma imparcial. Os participantes e pesquisadores de campo estarão cegados quanto à alocação dos grupos, para reduzir qualquer viés de observação.

Produto da intervenção

Características do produto da intervenção a ser testado (*Moon Sugar Free*):

- Ingredientes: (1) fibras alimentares polidextrose III (polímero de glucose, que utiliza sorbitol e ácido cítrico, sem açúcar); (2) edulcorantes naturais (glicosídeo de esteviol – reb A, C, M); (3) taumatina I e II (thauma-color green sugar 00012020); e (4) aroma natural (modulex 004013SD). Sem glúten e zero açúcares.
- Composição por 100g: valor energético 104 Kcal, carboidrato 4g, fibras alimentares 92g, gordura total, proteína e sódio 0g.
- Classificação: “Produto para adoçar”, pois não pretende diagnosticar, tratar ou curar nenhuma condição física ou doença. Tal categoria de produto não necessita de declaração de publicação de resultados para ser comercializado e é isenta de registro na ANVISA, de acordo com a RDC 27/2010.

Intervenção

Os 12 participantes recrutados serão randomizados em dois grupos: aqueles do grupo I receberão 200 ml de água com 50g diluídas de glicose (bebida adoçada com glicose) e aqueles do grupo II receberão 200 ml de água com 50g diluídas de *Moon Sugar Free* (bebida adoçada com *Moon Sugar Free*). As bebidas serão administradas de forma idêntica em aparência (embalagem) para contribuir com o cegamento, porém, possivelmente, não em sabor.

Desfechos

O desfecho será a resposta glicêmica, medida por meio de glicemia capilar 2 minutos antes da ingestão da bebida açucarada e aos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após esta ingestão.

Coleta de dados

A coleta de dados ocorrerá nas dependências da **SAFE HOUSE BUSINESS DEVELOPMENT – Eireli**, que apresenta infraestrutura necessária para a realização da coleta de dados. Os participantes, que estarão em jejum de 10 a 12h antes do horário estabelecido para o teste, serão submetidos a avaliação antropométrica na chegada no campo de pesquisa. Esta abordagem que incluirá as medidas de peso e estatura (altura) e circunferência abdominal com equipamentos calibrados e apropriado para idade. Será calculado o escore Z dos indicadores antropométricos (estatura e índice de massa corporal de acordo com o sexo do participante).

Um questionário padronizado será aplicado por pesquisadores treinados, que irão coletar dados clínicos, socioeconômicos e demográficos dos participantes sob a forma de entrevistas, abrangendo informações como idade, renda, educação, ocupação, etnia/raça, gênero, composição familiar e estado de saúde. Esta equipe de campo será composta por profissionais de saúde (médicos e nutricionistas) com experiência acadêmica e clínica assistencial. O treinamento prévio (pré-teste, postura ética e uso de equipamentos) visa a uniformidade da aplicação dos instrumentos, organização da dinâmica operacional e proteger e garantir os direitos dos participantes de forma ética e profissional.

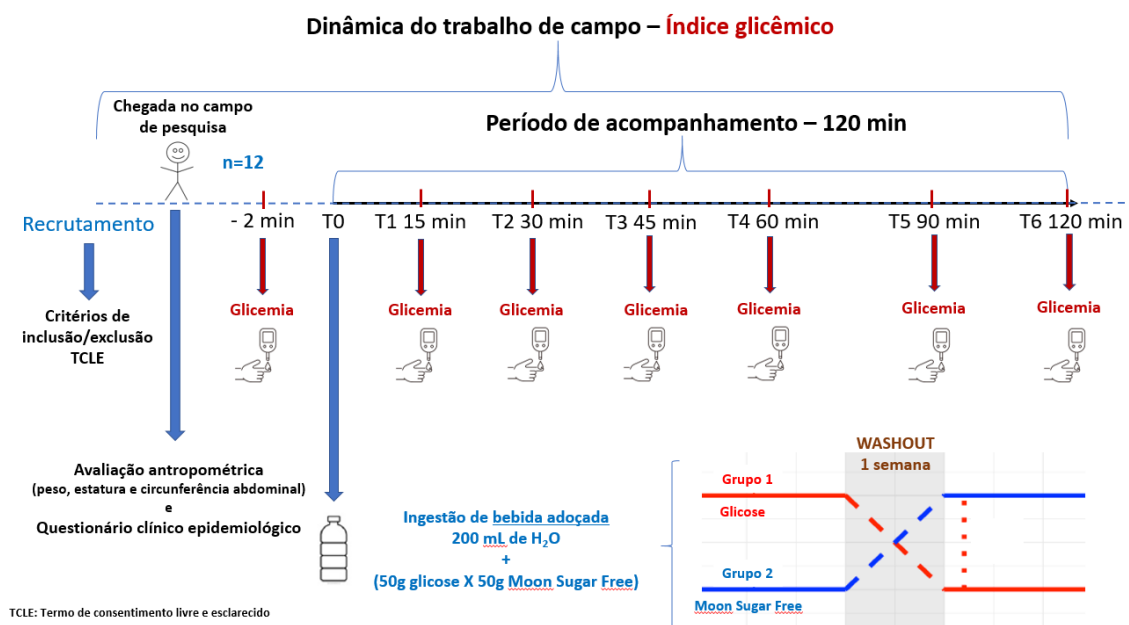
Em 2 minutos antes da intervenção, será realizada a primeira medida de glicemia capilar. A técnica da coleta de sangue e medida da glicemia capilar consistirá em: (1) lavar bem as mãos; (2) preparar o dispositivo de punção com uma lanceta; (3) abrir a tira de testes e a inserir no medidor para ligar o medidor, (4) utilizar o dispositivo de punção para obter uma amostra de sangue; (5) aplicar a gota de sangue na extremidade branca da tira de teste até observar três traços brancos no medidor e; (6) visualizar e anotar o resultado mostrado na tela do equipamento.

O sangue será coletado por meio de punção digital, realizada com lancetas, que será incorporado as tiras, ambas do tipo *Freestyle Optium*. O equipamento utilizado para esta medida será pelo medidor de glicemia da Abbott *Freestyle Optium*, que fornece resultado em apenas 5 segundos.

Após a realização da coleta de sangue, o material será descartado após seu uso em recipiente apropriado de acordo com sua natureza. O lixo biológico será separado do lixo comum e do reciclável, conforme o tipo de resíduo. Para a coleta do lixo contaminado (não perfurocortante) serão utilizados sacos plásticos brancos com a identificação de material infectante, que não excedam 2/3 da capacidade do saco para evitar rompimentos. O Saco será fechado, lacrado e identificado com o nome do responsável e a data. O Material perfurocortante (lancetas) será descartado em caixas rígidas e resistentes, como as "Descarpack". Os recipientes serão identificados com o símbolo de infectante e a instrução de RESÍDUO PERFUROCORTANTE.

Após a última medida de glicemia (120 min) será servido um café da manhã balanceado para todos os participantes. A figura 1 apresenta a dinâmica do trabalho de campo, intervenção, acompanhamento e dados a serem coletados nos dois ECR.

Figura 1. Dinâmica do trabalho de campo.



Monitoramento e Registro de Eventos Adversos

Todos os participantes serão acompanhados quanto à ocorrência de eventos adversos relacionados ao procedimento de punção digital (coleta de sangue capilar) e de ingestão dos produtos (intervenção e bebida açucarada). Os possíveis eventos da punção digital incluem dor local, sangramento leve, formação de hematoma, vermelhidão, infecção local ou reações vasovagais. Quanto à ingestão dos produtos, pode ocorrer incômodo sensitivo (cheiro e sabor), enjoo, náusea, vômito e diarreia.

Será utilizado um sistema de classificação baseado na terminologia CTCAE v5.0, adaptado à complexidade do procedimento, com gradação de 1 (leve) a 5 (óbito), embora eventos graves sejam altamente improváveis.

Especificamente, a punção será realizada por profissional treinado, com observação imediata pós-procedimento e contato de acompanhamento entre 24 e 72 horas após a coleta, para identificação tardia de quaisquer efeitos adversos.

Todos os eventos adversos serão registrados em formulário específico, contendo data, descrição, gravidade, conduta adotada e desfecho. Eventos de grau 3 ou superior serão notificados ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) no prazo máximo de 24 horas, conforme exigência das normativas vigentes (Res. CNS 466/12 e Res. CNS 674/22).

A segurança dos participantes será prioridade em todas as etapas do estudo, com reavaliação do protocolo em caso de ocorrência recorrente de eventos adversos.

Critérios para suspensão ou encerramento antecipado da pesquisa

A pesquisa poderá ser suspensa ou encerrada antecipadamente, total ou parcialmente, caso ocorra qualquer situação que comprometa a segurança, a integridade ou o bem-estar dos participantes. Os critérios considerados para tal decisão incluem:

1. Ocorrência de eventos adversos graves (EAG), inesperados ou frequentes, relacionados ou possivelmente relacionados aos procedimentos de punção digital ou à permanência dos participantes nas sessões de coleta.
2. Aumento significativo ou repetição de eventos adversos moderados, ainda que não graves, quando houver indício de risco cumulativo ou desconforto recorrente que ultrapasse os riscos minimamente esperados.
3. Solicitação formal do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou de órgãos reguladores, em decorrência de análise ética, comunicação de risco ou denúncia.
4. Retirada de consentimento por parte de um número expressivo de participantes, comprometendo a viabilidade ética ou metodológica da pesquisa.
5. Impossibilidade de garantir o acompanhamento adequado dos participantes, especialmente no pós-procedimento ou em caso de intercorrências.
6. Identificação de falhas metodológicas relevantes ou desvios do protocolo aprovado, que possam comprometer a validade científica ou a segurança dos procedimentos.

Caso qualquer um dos critérios acima seja identificado, a decisão de suspensão ou encerramento será tomada pelo pesquisador responsável, com imediata comunicação ao CEP por meio da Plataforma Brasil, seguindo os prazos e orientações regulamentares. Todos os participantes serão devidamente informados e, se necessário, encaminhados para acompanhamento ou atendimento de saúde.

Análise Estatística

Serão realizadas estatísticas descritivas univariadas. Os dados serão apresentados como média, com desvio padrão e prevalências com intervalo de confiança.

As curvas glicêmicas serão criadas a partir dos valores de glicose no sangue medidos ao longo do tempo após a ingestão do alimento testado (produto avaliado) e do

alimento de referência (glicose). Elas mostrarão como os níveis de glicose variam com o tempo.

Serão utilizadas sete medidas de glicemia (em 2 minutos antes da ingestão da bebida açucarada e aos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após esta ingestão) com o intuito de capturar com mais exatidão o formato da curva glicêmica, que geralmente sobe rapidamente e desce de forma gradual. Este número de pontos (medidas) é suficiente para confiabilidade e precisão do cálculo da área sob a curva glicêmica (AUC) por meio do método trapezoidal. A AUC do alimento testado será comparada com a AUC da glicose e o IG será obtido dividindo a AUC do alimento pela AUC da glicose e multiplicando por 100:³⁰

$$IG = \left(\frac{\text{Área sob a curva de glicose do alimento}}{\text{Área sob a curva de glicose da glicose pura}} \right) \times 100$$

O pacote estatístico utilizado será o STATA 19 e serão consideradas associações estatísticas significantes aquelas com valores de $p < 0,05$ (erro α máximo de 5%).

Aspectos Éticos

O projeto será pautado nos princípios éticos regulamentados pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo.

A execução da pesquisa seguirá em conformidade com as diretrizes internacionais de boas práticas clínicas do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – Good Clinical Practice* (ICH-GCP), incluindo a declaração de Helsinque.

Todos os participantes serão informados quanto aos objetivos do projeto para sua concordância em participar, que será documentado com a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo garantido o sigilo e a confidencialidade dos dados. Os participantes terão o direito de se retirar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao tratamento médico contínuo. Também, a qualquer momento, se for de seu interesse, os participantes poderão ter acesso a todas as suas informações obtidas na coleta de dados, podendo receber uma devolutiva imediata no campo de pesquisa de forma individualizada e sigilosa. Quanto aos resultados gerais

do estudo, os participantes poderão solicita-los a qualquer momento ao pesquisador principal, quando da sua finalização.

Não há conflitos de interesses dos pesquisadores com os resultados da pesquisa. Nenhum integrante da equipe de pesquisa participa de alguma forma da empresa fabricante do produto. A pesquisa será realizada com isenção de interesses pessoais ou comerciais.

Além disso, será obtida a devida autorização da instituição responsável pelo local do trabalho de campo para realização da pesquisa nas suas dependências.

Cronograma de atividades

A submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ocorrerá em junho de 2025. São previstos 9 meses de projeto: 4 de planejamento, 1 de campo (outubro, 2025) e 4 de digitação, análise de consistência, análise estatística e escrita de relatórios e documentos científicos. A partir da aprovação do CEP, será iniciado o recrutamento da amostra, organizado o trabalho de campo e realizado a coleta de dados.

O cronograma de atividades está apresentado no quadro 1.

Quadro 1. Cronograma de atividades – Projeto *Moon Sugar Free*.

Atividade / mês	1-2	3-4	5-6	7	8	9
Revisão bibliográfica	X	X	X	X	X	X
Planejamento	X	X				
Submissão no CEP	X	X				
Triagem / Recrutamento		X	X			
Intervenção + Coleta de dados			X			
Digitação dos dados			X	X		
Análise estatística				X	X	X
Redação de documentos científicos					X	X

1º mês corresponde a junho de 2025. No entanto, etapas 1 e 2 já estão em andamento.

Referências

1. Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2018 Sep 22;10(10):1361. doi: 10.3390/nu10101361. PMID: 30249012; PMCID: PMC6213615.)
2. World Health Organization. The Global Health Observatory, Noncommunicable diseases: Mortality Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-mortality>. Acesso em 19 de março de 2025)
3. Mo J, Liu X, Huang Y, He R, Zhang Y, Huang H. Developmental origins of adult diseases. *Med Rev* (2021). 2022 Nov 11;2(5):450-470. doi: 10.1515/mr-2022-0027. PMID: 37724166; PMCID: PMC10388800.
4. World Health Organization. WHO Guideline: Carbohydrate intake for adults and children. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK593396/pdf/Bookshelf_NBK593396.pdf. Acesso em 19/ de março de 2025.
5. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA). Tabelas Complementares – Resposta glicêmica. Universidade de São Paulo (USP). Food Research Center (FoRC). Versão 7.0. São Paulo, 2019. [Acesso em: 18 março 2025. Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/tbca/>.
6. Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2023. PMID: 37256996.
7. Joseph JA, Akkermans S, Nimmegeers P, Van Impe JFM. Bioproduction of the Recombinant Sweet Protein Thaumatin: Current State of the Art and Perspectives. *Front Microbiol*. 2019 Apr 8; 10:695. doi: 10.3389/fmicb.2019.00695. PMID: 31024485; PMCID: PMC6463758.
8. Carochio M, Morales P, Ferreira ICFR. Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. *Food Chem Toxicol*. 2017 Sep;107(Pt A):302-317. doi: 10.1016/j.fct.2017.06.046. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28689062.).
9. Soejima A, Tanabe AS, Takayama I, Kawahara T, Watanabe K, Nakazawa M, Mishima M, Yahara T. Phylogeny and biogeography of the genus *Stevia* (Asteraceae: Eupatorieae): an example of diversification in the Asteraceae in the new world. *J Plant Res* 2017; 130:953–72.
10. Food Standards Agency. Current EU approved additives and their E numbers. 2016. [cited 2018 Jan 13]. Disponível em: <https://www.food.gov.uk/science/additives/enumberlist#toc-4>. Acessado em 10 de março de 2025.
11. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. EFSA Panel of Food Additive and Nutrients Sources added to Food (ANS).

12. EFSA J 2010;8(4):1537. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the safety of the proposed amendment of the specifications for steviol glycosides (E960) as a food additive. EFSA Panel of Food Additive and Nutrient Sources added to Food (ANS). EFSA J 2015;13(12):4316.
13. Muñoz-Labrador A, Hernandez-Hernandez O, Moreno FJ. A review of the state of sweeteners science: the natural versus artificial non-caloric sweeteners debate. *Stevia rebaudiana* and *Siraitia grosvenorii* into the spotlight. *Crit Rev Biotechnol*. 2024 Sep;44(6):1080-1102. doi: 10.1080/07388551.2023.2254929. Epub 2023 Sep 26. PMID: 39103281.
14. Benucci I, Lombardelli C, Esti M. A comprehensive review on natural sweeteners: impact on sensory properties, food structure, and new frontiers for their application. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024 Aug 17:1-19. doi: 10.1080/10408398.2024.2393204. Epub ahead of print. PMID: 39154209.
15. Sanches Lopes SM, Francisco MG, Higashi B, de Almeida RTR, Krausová G, Pilau EJ, Gonçalves JE, Gonçalves RAC, Oliveira AJB. Chemical characterization and prebiotic activity of fructooligosaccharides from *Stevia rebaudiana* (Bertoni) roots and in vitro adventitious root cultures. *Carbohydr Polym* 2016;152:718–25.
16. Srivastava V, Chaturvedi R. An interdisciplinary approach towards sustainable and higher steviol glycoside production from in vitro cultures of *Stevia rebaudiana*. *J Biotechnol*. 2022 Nov 10;358:76-91. doi: 10.1016/j.jbiotec.2022.08.018. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36075450.
17. Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), New Zealand Ministry for Primary Industries (MPI), Institute of Environmental Science and Research (ESR). Intense sweeteners review Steviol glycosides risk assessment. 31p. Disponível em: [https://www.foodstandards.gov.au/sites/default/files/consumer/additives/SiteAssets/Pages/Steviol-glycosides-\(960\)-intense-sweetener%20\(stevia\)/SteviolGlycosideRiskAssessment_April2023.pdf](https://www.foodstandards.gov.au/sites/default/files/consumer/additives/SiteAssets/Pages/Steviol-glycosides-(960)-intense-sweetener%20(stevia)/SteviolGlycosideRiskAssessment_April2023.pdf). Acessado em 10 de março de 2025.
18. Kinghorn, A., and Compadre, C. (2001). “Less common high-potency sweeteners,” in *Alternative Sweeteners*, ed. L. O. Nabors (Boca Raton, FL: CRC Press):209–233;
19. Fry, J. (2012). “Natural low-calorie sweeteners,” in *Natural Food Additives, Ingredients and Flavours*, eds D. Baines and R. Seal (Cambridge: Woodhead Publishing), 41–75. doi: 10.1533/9780857095725.1.41).
20. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (2015). Scientific opinion on the safety of the extension of use of thaumatin (E 957). *EFSA J*. 13:4290. doi: 10.2903/j.efsa.2015.4290.
21. Zemanek, E. C., and Wasserman, B. P. (1995). Issues and advances in the use of transgenic organisms for the production of thaumatin, the intensely sweet protein from *Thaumatococcus daniellii*. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 35, 455–466. doi: 10.1080/10408399509527709).

22. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2015. Scientific Opinion on the safety of the extension of use of thaumatin (E 957). *EFSA Journal* 2015;13(11):4290, 22 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4290.
23. FEEDAP (2011). Scientific opinion on the safety and efficacy of thaumatin for all animal species. *EFSA J.* 9, 2354–2363. doi: 10.2903/j.efsa.2011.2354).
24. Breiteneder H. Thaumatin-like proteins -- a new family of pollen and fruit allergens. *Allergy*. 2004 May;59(5):479-81. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00421.x. PMID: 15080826.
25. Gavrović-Jankulović M, Ćirković T, Vucković O, Atanasković-Marković M, Petersen A, Gojgić G, Burazer L, Jankov RM. Isolation and biochemical characterization of a thaumatin-like kiwi allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):805-10. doi: 10.1067/mai.2002.128947. PMID: 12417892.
26. de Jesús-Pires C, Ferreira-Neto JRC, Pacifico Bezerra-Neto J, Kido EA, de Oliveira Silva RL, Pandolfi V, Wanderley-Nogueira AC, Binneck E, da Costa AF, Pio-Ribeiro G, Pereira-Andrade G, Sittolin IM, Freire-Filho F, Benko-Iseppon AM. Plant Thaumatin-like Proteins: Function, Evolution and Biotechnological Applications. *Curr Protein Pept Sci*. 2020;21(1):36-51. Doi: 10.2174/1389203720666190318164905. PMID: 30887921.
27. Jenkins DJA, Dehghan M, Mente A, Bangdiwala SI, Rangarajan S, Kul KS, Mohan V, et al. PURE Study Investigators. Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2021;14(384):1312-22.
28. Wolever TM, Brand-Miller JC, Abernethy J, Astrup A, Atkinson F, Axelsen M, Björck I, et al. Measuring the glycemic index of foods: interlaboratory study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(1):247S-57S. doi: 10.1093/ajcn/87.1.247S. PMID: 18175765.
29. Wiebe, N, Padwal, R, Field C. et al. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med*. 2011;9(123):1-18. Doi: 10.1186/1741-7015-9-123.
30. FAO/OMS. Carbohydrates in human nutrition. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. FAO Food and Nutrition Paper 66. Roma: FAO; 1998. Disponível em: <https://www.fao.org/3/w8079e/w8079e00.htm>.