



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS**



Crystian Hideaki Gusikuda

**EFEITOS DOS EDULCORANTES NA MICROBIOTA
INTESTINAL – Revisão de literatura**

Limeira
2020



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS**



Crystian Hideaki Gusikuda

EFEITOS DOS EDULCORANTES NA MICROBIOTA INTESTINAL – Revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição à Faculdade de Ciências Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Marciane Milanski Ferreira

Limeira
2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Aplicadas
Renata Eleuterio da Silva - CRB 8/9281

G972e Gusikuda, Crystian Hideaki, 1995-
Efeitos dos edulcorantes na microbiota intestinal - revisão de literatura /
Crystian Hideaki Gusikuda. – Limeira, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Marciane Milanski Ferreira.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Aplicadas.

1. Edulcorantes. 2. Microbiota. 3. Disbiose. I. Milanski, Marciane, 1972-. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Aplicadas. III. Título.

Informações adicionais, complementares

Titulação: Bacharel em Nutrição

Data de entrega do trabalho definitivo: 20-07-2020

Dados do Aluno	
RA 169331	Nome do Aluno Crystian Hideaki Gusikuda
Nível Graduação	Curso 107G - Nutrição
Habilitação / Ênfase -	

Dados do Trabalho	
Data/Hora do Exame 20/07/2020 - 09:00	Local Ambiente Virtual
Título "Efeitos dos edulcorantes na microbiota intestinal - Revisão de literatura "	
Código - Nome Disciplina SL800A - Trabalho de Conclusão de Curso	
Orientadora Profa. Dra. Marciane Milanski Ferreira	

A Comissão Examinadora foi assim constituída:

Presidente		Nota
Nome Profa. Dra. Marciane Milanski Ferreira / FCA / Unicamp Assinatura: _____	Matrícula 298958	
Membros		
Nome Profa. Marina Moreira Castro / Faculdade de Ciências Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas Assinatura: _____	Matrícula 339367	

Coordenadora	
Nome Profa. Dra. Sandra Francisca Bezerra Gemma Assinatura: _____	Matrícula 294814

CÓDIGO DE AUTENTICIDADE

Verifique a autenticidade deste documento na página <http://www.daconline.unicamp.br/ActionConsultaDiploma.asp>
Código: 7949ebf22c387a95fdc4305b9769fe2d82fc6a26

RESUMO

O presente estudo de revisão, aborda sobre os efeitos dos edulcorantes na microbiota intestinal, principalmente pela preocupação recente devido ao aumento do consumo de edulcorante pela população em geral, e novos estudos indicarem uma possível relação entre o consumo de edulcorantes e o desenvolvimento de doenças metabólicas, através da disbiose intestinal. Este estudo visa compreender se o consumo de edulcorantes possuem a capacidade de alterar a composição da microbiota, assim como avaliar os possíveis impactos na saúde do hospedeiro. Artigos científicos dos últimos 5 anos foram selecionados e avaliados para o desenvolvimento do tema, através da base de dados do PubMed, posteriormente as informações dos artigos, assim como os resultados, foram compilados e organizados em forma de quadros, para facilitar a avaliação das principais ideias discutidas nos artigos selecionados. A grande maioria dos estudos, demonstraram que após o tratamento com edulcorantes, tanto artificial quanto natural, houveram alterações em diversos genes bacterianos, causando assim, mudanças na quantidade e na diversidade total de comunidades bacterianas, caracterizando uma disbiose, em camundongos, ratos, porcos e macaco. Inclusive alterando a função da microbiota do hospedeiro. Segundo os resultados dos estudos, essa disbiose poderia estar relacionada com o desenvolvimento de inflamação de baixo grau, e alterações no metabolismo energético e lipídico. Porém os estudos não evidenciam se os efeitos causado pela disbiose intestinal via consumo de edulcorantes, tenha algum impacto direto na saúde do hospedeiro, principalmente pelo curto período de exposição. Contudo contribui para que novos estudos, principalmente em humanos, possam investigar mais profundamente os mecanismos envolvidos na alteração do metabolismo do hospedeiro.

Palavras-chave: edulcorantes; microbiota intestinal; disbiose

ABSTRACT

The present review study approach the effects of sweeteners on the gut microbiota, mainly due to the recent concern due to the increase in sweetener consumption by the general population, and new studies indicate a possible relationship between sweetener consumption and development of metabolic diseases. Through gut dysbiosis. This study aims to understand if the consumption of sweeteners has the ability to change the composition of the gut microbiota, as well as to evaluate the possible impacts on the host health. Scientific articles from the last 5 years were selected and applied to develop themes, through the PubMed database, later as article information, as results, compiled and organized in tables, to facilitate the evaluation of the main ideas discussed in the articles selected. A large majority of studies, demonstrated after treatment with sweeteners, both artificial and natural, alter changes in several bacterial genes, thus alter the quantity and total diversity of bacterial communities, characterizing a disorder, in mice, rats, pigs and monkeys. Even changing a function of the host's microbiota. According to the results of the studies, this disorder may be related to the development of low-grade inflammation and changes in energy and lipid metabolism. However, studies do not show the effects caused by intestinal imbalance due to the consumption of sweeteners, having some direct impact on the health of the host, especially in the shorter exposure period. However, it contributes to new studies, mainly in humans, which can investigate more deeply the mechanisms involved in altering the host's metabolism.

Keywords: sweeteners; gut microbiota; dysbiosis

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	6
2.	Métodos.....	7
3.	Resultados.....	12
4.	Discussão.....	16
4.1	Alteração de peso corporal e metabolismo energético	20
4.2	Tolerância à glicose e sensibilidade a insulina.....	22
4.3	Perfil lipídico, ácidos biliares, metabólitos	24
4.4	Estado inflamatório.....	26
5.	Conclusão.....	28
	Referências.....	29

1. Introdução

Os edulcorantes são substâncias caracterizadas pelo baixo teor calórico e pelo sabor doce intenso. Grande parte dos edulcorantes naturais consistem em extratos vegetais que podem ser processados e isolados quimicamente a fim de se obter ou intensificar o composto doce, em sua maioria são de baixa caloria, entre os principais comercialmente utilizados encontram-se os polióis (sorbitol, manitol, xilitol, eritritol), os glicosídeos de esteviol (estévia), e a frutose. Em relação aos edulcorantes artificiais, são associados a adoçantes não nutritivos de baixa ou sem caloria, que possuem sabor altamente doce, como a sacarina, sucralose, ciclamato, aspartame, acesulfame (GIL et al., 2019; DELLAVALLE et al., 2018).

O consumo de adoçantes de baixa caloria tem aumentado pela população em geral, reflexo do aumento do consumo de diversos alimentos e bebidas contendo esses tipos de adoçantes, e a utilização cada vez mais frequente pela indústria alimentícia. Embora o consumo seja considerado seguro e bem tolerado, estudos recentes indicam que o consumo de edulcorantes não nutritivos podem ter relação no desenvolvimento de doenças metabólicas e na disbiose intestinal. (LIAUCHONAK et al., 2019; SYLVETSKY e ROTHER., 2016).

A microbiota intestinal consiste em um conjunto de microrganismos, principalmente bactérias, que habitam todo o trato gastrointestinal, e que desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde do hospedeiro, atuando diretamente na regulação da absorção de nutrientes, no controle da proliferação de bactérias patogênicas, e na modulação do sistema imune. Vários fatores podem influenciar a composição e a função dessa microbiota, principalmente a dieta e os componentes alimentares (DALY et al., 2016).

Este trabalho de revisão orienta-se na possibilidade do consumo de edulcorantes apresentar efeitos capazes de alterar as características da microbiota intestinal, e o consequente impacto na saúde do hospedeiro. Com os diversos edulcorantes cada vez mais presentes em nossa dieta e os recentes métodos que permitem caracterizar a microbiota, o presente estudo, por meio de uma revisão de literatura, visa elucidar seus efeitos na microbiota intestinal saudável, avaliando a

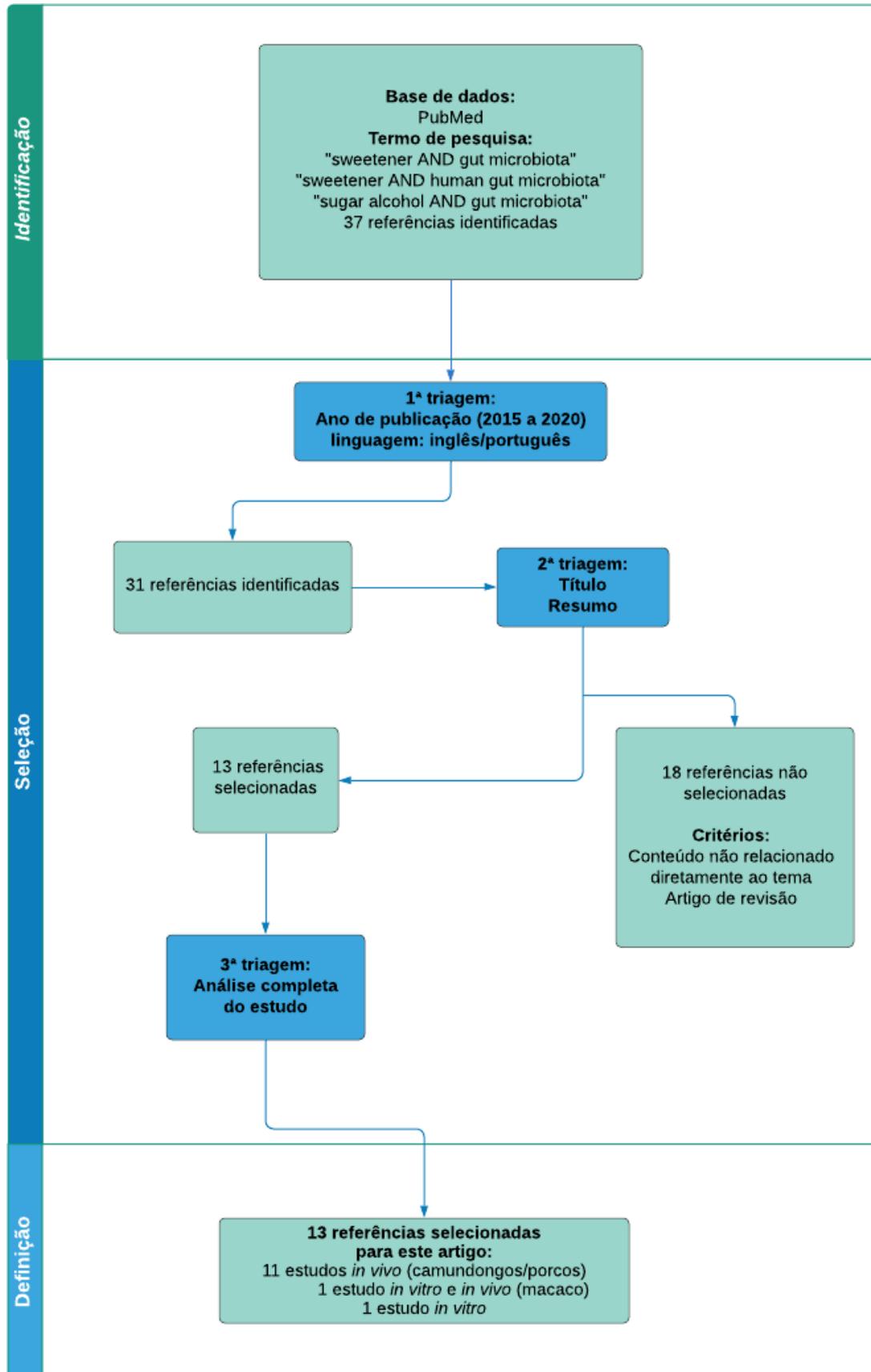
capacidade de modulação da composição e função da microbiota pela interação entre edulcorante e a comunidade bacteriana. Assim como avaliar as possíveis consequências dessa modulação na saúde do hospedeiro.

2. Métodos

A Figura 1 ilustra o fluxograma que representa os processos de identificação, seleção e definição dos artigos escolhidos para análise e discussão dos resultados que avaliaram os impactos do consumo de edulcorantes na microbiota intestinal. A busca foi realizada na base de dados do PubMed, delimitando a pesquisa para publicações dos últimos 5 anos, utilizando os seguintes descritores, “sweetener AND gut microbiota”, “sweetener AND human gut microbiota”, e “sugar alcohol AND gut microbiota”. Foram encontrados estudos apenas em ratos, camundongos, porcos e macaco. Ao final foram definidos 13 artigos que contribuíram para o desenvolvimento do tema dessa revisão.

O Quadro 1 apresenta dados dos artigos selecionados para esta revisão, como autoria, ano de publicação, revista de publicação, título do artigo e uma breve descrição da metodologia realizada por cada estudo. Posteriormente foi realizado um segundo quadro, complementar ao Quadro 1, com o intuito de compilar e organizar os resultados e avaliações dos estudos.

Figura 1 – Fluxograma das etapas de identificação, seleção e definição dos artigos



Quadro 1 - Dados referentes aos treze artigos avaliados nesta revisão

Autor/Ano/Revista	Título	Metodologia e tipo de edulcorante
<p>Uebanso et al. (2017) Journal Nutrients</p>	<p>Effects of Low-Dose Non-Caloric Sweetener Consumption on Gut Microbiota in Mice</p>	<p>Acessulfame de potássio e Sucralose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Experimento 1: Camundongos machos foram divididos em 3 grupos de 8 e tratados por 8 semanas da seguinte forma: Os camundongos do grupo controle receberam água destilada; camundongos do grupo de baixa dose diária (1,5 mg/kg) de sucralose (LS); e camundongos do grupo de alta dose diária (15 mg/kg) de sucralose (HS). • Experimento 2: Camundongos machos foram divididos em 2 grupos de 8 e tratados por 8 semanas da seguinte forma: Os camundongos do grupo controle receberam água destilada; e os ratos do grupo acessulfame de potássio (AK) receberam uma solução de acessulfame de 15 mg/kg diariamente.
<p>Bian et al. (2017) Journal Plos One</p>	<p>The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice</p>	<p>Acessulfame de potássio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudo realizado com 20 camundongos (10 machos e 10 fêmeas) durante 4 semanas. Os camundongos foram aleatoriamente designados para o grupo controle e acessulfame de potássio (dose diária de 37,5 mg/kg).
<p>Kano et al. (2017) Journal Nutrients</p>	<p>Effects of Consuming Xylitol on Gut Microbiota and Lipid Metabolism in Mice</p>	<p>Xilitol</p> <ul style="list-style-type: none"> • No experimento 1, camundongos com uma dieta controlada, foram divididos em três grupos de 5 durante 16 semanas: Grupo dieta controle (CD), com livre acesso à água destilada (CD); grupo xilitol em baixa dose, recebeu solução diária de xilitol de 40 mg/kg (CD-LX); e um grupo xilitol de dose média (200 mg/kg) (CD-MX). • No experimento 2, camundongos foram alimentados com uma dieta rica em gordura por 18 semanas, período durante o qual foram divididos em dois grupos: Grupo da dieta rica em gordura (HFD) e outro grupo HFD com dose média diária de xilitol (200 mg/kg) (HFD-MX).
<p>Nettleton et al. (2019) Journal Nutrients</p>	<p>Low-Dose Stevia (Rebaudioside A) Consumption Perturbs Gut Microbiota and the Mesolimbic Dopamine Reward System</p>	<p>Rebaudiosídeo A (glicosídeo da estévia)</p> <p>O experimento foi realizado com ratos machos. A dieta foi controlada e os ratos foram divididos de forma aleatória entre quatro grupos durante 9 semanas: (1) Água (CTR; grupo controle); (2) Rebaudiosídeo A (STV; 2-3 mg/kg; Rebaudiosídeo A); (3) prebiótico; e (4) prebiótico + Rebaudiosídeo A.</p>

<p>Chi et al. 2018 Journal Molecules</p>	<p>Effects of the Artificial Sweetener Neotame on the Gut Microbiome and Fecal Metabolites in Mice</p>	<p style="text-align: center;">Neotame</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 camundongos machos mantidos com dieta padrão de roedores, foram aleatoriamente designados para os grupos controle e tratados com neotame, durante 4 semanas. Água (grupo controle) ou água contendo neotame (dose alta diária 0,75 mg/kg) (grupo tratado com neotame).
<p>Vamanu et al. (2019) Journal Genes</p>	<p>Altered in Vitro Metabolomic Response of the Human Microbiota to Sweeteners</p>	<p style="text-align: center;">Ciclamato de sódio, sucralose, sacarina de sódio, esteviol, oligofrutose da chicória.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No experimento foi utilizado o modelo GIS1 in vitro, um sistema estático que simula o trânsito pelos três segmentos do cólon humano. O microbioma de humanos saudáveis foi reconstituído a partir de amostras de fezes. Foram adicionados 40 mg de substância ativa de diversos adoçantes, isoladamente.
<p>Tu et al. (2017) Food And Chemical Toxicology</p>	<p>Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions</p>	<p style="text-align: center;">Sacarina</p> <ul style="list-style-type: none"> • No experimento 20 camundongos machos foram aleatoriamente designados durante 6 meses para o grupo controle e grupo de tratamento com sacarina. A sacarina foi dissolvida em água potável a 0,3 mg/ml, o que é equivalente a ingestão diária aceitável.
<p>Ferrere et al. (2016) Plos One</p>	<p>Activation of Kupffer Cells Is Associated with a Specific Dysbiosis Induced by Fructose or High Fat Diet in Mice</p>	<p style="text-align: center;">Frutose</p> <ul style="list-style-type: none"> • O experimento foi realizado com 4 grupos de camundongos durante 16 semanas, que foram alimentados com dieta normal (ND), outro grupo com dieta normal e frutose (ND/F), outro com dieta rica em gordura (HFD), e outro com dieta rica em gordura e adição de frutose (HFD/F).
<p>Ru et al. (2017) Frontiers in physiology</p>	<p>Gut Microbiome Response to Sucralose and Its Potential Role in Inducing Liver Inflammation in Mice</p>	<p style="text-align: center;">Sucralose</p> <ul style="list-style-type: none"> • O experimento foi realizado em camundongos, sendo divididos em dois grupos, grupo controle e o grupo tratamento (dez camundongos em cada grupo) que receberam somente água e água com sucralose respectivamente, por 6 meses. A concentração de sucralose foi de 0,1 mg/ml, equivalente à ingestão diária aceitável.
<p>Falcon et al. (2020) Genetics and Molecular Biology</p>	<p>Metabarcoding Reveals That a Non-Nutritive Sweetener and Sucrose Yield Similar Gut Microbiota Patterns in Wistar Rats</p>	<p style="text-align: center;">Sacarina com ciclamato, sacarose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratos machos adultos, foram designados para receber iogurte suplementado com adoçante comercial não nutritivo ou iogurte adoçado com sacarose, durante 17 semanas. Todos os animais receberam ração padrão e água.

<p>Daly et al. (2015) Environmental Microbiology</p>	<p>Bacterial Sensing Underlies Artificial Sweetener-Induced Growth of Gut Lactobacillus</p>	<p>Sucram (Neohesperidina dihidrochalcona e sacarina)</p> <ul style="list-style-type: none"> • O experimento foi realizado com porcos, sendo separados em dois grupos de 8, durante 2 semanas. Grupo 1: mantido com dieta à base de trigo e soja (BD), Grupo 2: mantido com a mesma dieta (BD) com suplementação de Sucram (BD + S). • Para comparação, mais dois grupos de porcos de outra raça foram submetidos ao mesmo procedimento.
<p>Kelly et al. (2017) Environmental Microbiology</p>	<p>Composition and Diversity of Mucosa-Associated Microbiota Along the Entire Length of the Pig Gastrointestinal Tract; Dietary Influences</p>	<p>Sucram (Neohesperidina dihidrochalcona e sacarina)</p> <ul style="list-style-type: none"> • O experimento foi realizado com porcos, sendo separados em dois grupos de 8, durante 2 semanas. Grupo 1: mantido com dieta à base de trigo e soja (BD), Grupo 2: mantido com a mesma dieta (BD) com suplementação de Sucram (BD + S). Após as duas semanas de experimento foi coletado amostras da mucosa do duodeno, jejuno, íleo, ceco, cólon proximal e cólon distal.
<p>Mahalak et al. (2019) Journal of agricultural and food chemistry</p>	<p>Impact of Steviol Glycosides and Erythritol on the Human and Cebus apella Gut Microbiome</p>	<p>Glicosídeos de esteviol e eritritol</p> <ul style="list-style-type: none"> • Foram realizadas experiências adicionando um adoçante comercial a base de eritritol e glicosídeos de esteviol em diversas cepas bacterianas cultivadas a partir de amostras de fezes humanas. • Posteriormente foi realizado um experimento in vivo, em uma macaca (Cebus apella). Foi administrado diariamente, o mesmo adoçante comercial do experimento anterior durante 2 semanas.

3. Resultados

O quadro 2 abrange os principais resultados dos treze artigos avaliados, assim como as principais avaliações dos próprios autores sobre os resultados encontrados. Sendo um complemento do quadro 1. Neste quadro os estudos foram identificados pela autoria.

Quadro 2 – Resultados e avaliação dos artigos analisados nesta revisão

Autor	Resultados	Avaliação
Uebanso et al. (2017)	<ul style="list-style-type: none"> No experimento 1, o peso corporal foi semelhante entre os três grupos. A quantidade relativa do gênero <i>Clostridium cluster XIVa</i> diminuiu no consumo de sucralose de maneira dependente da dose. A concentração de colesterol hepático foi ligeiramente maior no grupo HS em relação ao grupo controle. E a proporção dos ácidos biliares, ácido cólico (CA) / ácido quenodesoxicólico (CDCA) aumentou com o consumo de sucralose de maneira dependente da dose. No experimento 2, o peso corporal foi semelhante entre os dois grupos, assim como a composição das comunidades bacterianas. 	<ul style="list-style-type: none"> O aumento na relação CA / CDCA (como observado no grupo exposto a sucralose) pode potencialmente aumentar a absorção do colesterol, levando a um acúmulo significativo de colesterol no fígado. O efeito dos adoçantes artificiais não calóricos na microbiota intestinal e no metabolismo lipídico parece variar de acordo com o tipo e a dose.
Bian et al. (2017)	<ul style="list-style-type: none"> Após 4 semanas, os camundongos machos do grupo acessulfame exibiram um ganho de peso maior do que o grupo controle. Nas fêmeas do grupo acessulfame, o ganho de peso corporal não foi significativamente diferente do grupo controle. Diversos gêneros foram modificados em ambos os grupos. Diversos genes envolvidos na síntese de LPS e síntese de toxina bacteriana (citolisina) foram aumentados nos camundongos de ambos os sexos do grupo acessulfame. 	<ul style="list-style-type: none"> O consumo de acessulfame alterou a composição bacteriana do intestino e o metabolismo. Além disso, o acessulfame também pode aumentar o risco de desenvolver inflamação crônica, ao ativar genes bacterianos pró-inflamatórios, principalmente os genes envolvidos na síntese de lipopolissacarídeo. Uma abundância dos gêneros <i>Bacteroides</i> e <i>Anaerostipes</i> (como foi observada nos machos) pode estar associado a um aumento na captação energética da dieta e pode estar associada à obesidade.

<p>Kano et al. (2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durante o tratamento o peso corporal foi semelhante entre os grupos alimentados com xilitol e o grupo controle em ambos os experimentos. • Houve uma diminuição no gênero <i>Bacteroides</i>, em ambos os grupos dose média de xilitol (MX). No grupo HFD com xilitol, houve um aumento do filo <i>Firmicutes</i>, e do gênero <i>Prevotella</i> em relação aos camundongos do grupo HFD controle. • As concentrações de colesterol e triglicérides no fígado e no soro sanguíneo foram semelhantes entre os três grupos do experimento 1. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uma maior abundância do gênero <i>Prevotella</i> pode estar relacionada a uma melhoria da tolerância à glicose. O presente estudo mostrou um aumento da abundância de <i>Prevotella</i> e um aumento na razão <i>Prevotella/Bacteroidetes</i>, mas não foram observadas diferenças na tolerância à glicose entre os grupos (HFD) e (HFD-MX).
<p>Nettleton et al. (2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O peso corporal aumentou em todos os grupos durante as 9 semanas. Diversos gêneros bacterianos foram alterados nos grupos. • Nos testes de tolerância à glicose e à insulina os grupos não apresentaram diferenças significativas, com exceção do grupo prebiótico. 	<ul style="list-style-type: none"> • O consumo de Rebaudiosídeo A em baixa dose, não mostrou melhora na sensibilidade à insulina, como pode ter sido sugerido em trabalhos anteriores com doses mais altas. • O consumo de Rebaudiosídeo A reduziu bactérias do gênero <i>Bifidobacteriaceae</i>, conhecidas por seu papel na produção de ácidos graxos de cadeia curta. No entanto, nem todas as alterações na microbiota foram negativas. Foi observado um aumento na abundância de <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>, que demonstrou induzir angiogênese intestinal, aumentando efetivamente a capacidade de absorção do intestino.
<p>Chi et al. (2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Após 4 semanas, nenhuma diferença significativa de peso foi observada. O filo <i>Bacteroidetes</i> foi aumentado, enquanto o filo <i>Firmicutes</i> diminuiu significativamente em animais tratados com neotame, o metabolismo de aminoácidos e a biossíntese de LPS foram intensificadas. • Os perfis de metabólitos fecais também foram amplamente alterados, a maioria dos lipídios e ácidos graxos identificados aumentaram significativamente, incluindo as concentrações de colesterol. 	<ul style="list-style-type: none"> • A intensificação na ativação de algumas vias, como a biossíntese de LPS, ocorreram provavelmente devido ao aumento dos grupos de <i>Bacteroides</i>. • Notavelmente, vários gêneros produtores de ácidos graxos de cadeia curta, pertencentes ao filo <i>Firmicutes</i>, foram significativamente reduzidos, com papel fundamental na homeostase energética do hospedeiro, podendo reduzir a capacidade de captação energética no microbioma intestinal. • Aparentemente a absorção de lipídios e ácidos graxos em camundongos tratados com neotame foi menor que os do grupo controle.

<p>Vamanu et al. (2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os adoçantes, alteraram a proporção dos ácidos butírico e propiônico quando comparados à amostra controle. • Os grupos <i>Bacteroides</i>, <i>Prevotella</i> e <i>Porphyromonas</i> revelaram valores mais baixos nas amostras de esteviol e oligofrutose da chicória. As espécies incluídas no filo <i>Firmicutes</i> ocorreram em grande número, particularmente no grupo da sacarina de sódio e esteviol, enquanto diminuíram nas amostras de ciclamato de sódio, sucralose e oligofrutose da chicória. O gênero <i>Bifidobacterium</i> foi encontrado em baixa quantidade em todas as amostras analisadas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os adoçantes sintéticos aumentaram os valores de pH do meio, revelando um aumento no número de bactérias gram-negativas, coliformes em particular, que afetaram negativamente o equilíbrio da microbiota. • A sucralose e a sacarina sódica causaram uma diminuição no número de genomas pertencentes ao <i>Firmicutes</i>, proporcionando uma correlação direta com o nível de ácidos graxos de cadeia curta.
<p>Tu et al. (2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores pró-inflamatórios foram significativamente elevados no fígado dos camundongos tratados com sacarina. • 11 gêneros bacterianos foram alterados significativamente após três e seis meses de tratamento com sacarina. Após 6 meses de consumo de sacarina, não foi observado diferenças significativas no peso. 	<ul style="list-style-type: none"> • Entre as bactérias intestinais alteradas, vários gêneros foram relatados como relacionados à inflamação no hospedeiro. • Notavelmente os genes relacionados aos mediadores pró-inflamatórios bacterianos aumentaram significativamente após o consumo de sacarina.
<p>Ferrere et al. (2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Após 16 semanas, o peso corporal e a tolerância à glicose foi semelhante no grupo com dieta normal e frutose em comparação com o grupo com apenas dieta normal. • O grupo (HFD/F) apresentou maior nível de linfócitos no fígado em comparação com o grupo HFD sem frutose. • O gênero <i>Bacteroides</i> foi diminuído pela dieta HFD independentemente do consumo de frutose. Por outro lado, o consumo de frutose associado a dieta normal induziu um aumento elevado de <i>Bacteroides</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • As células <i>Kupffer</i> que foram ativadas no grupo HFD não foram ativadas no grupo HFD/F, evidenciando que a os grupos desenvolveram inflamação no fígado de forma diferente. <p>A frutose alterou a microbiota intestinal de acordo com o teor de gordura da dieta.</p>
<p>Ru et al. (2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 14 gêneros de bactérias exibiram padrões diferentes ao longo do tempo em camundongos tratados com sucralose em comparação com camundongos controle, assim como diversos ácidos biliares e aminoácidos foram significativamente alterados. • Camundongos tratados com sucralose exibiram expressão gênica elevada de marcadores pró-inflamatórios no fígado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Houve aumento em diversos genes bacterianos relacionados a mediadores pró-inflamatórios, incluindo genes envolvidos na síntese de lipopolissacarídeos (LPS), além de toxinas bacterianas. LPS são conhecidos por desencadear inflamação patológica no hospedeiro. Esses dados indicam que 6 meses de consumo de sucralose pode aumentar a capacidade de induzir potencialmente a inflamação sistêmica.

<p>Falcon et al. (2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • As análises de diversidade alfa (número total de espécies) não indicaram diferença significativa entre os grupos, também não houve diferença significativa em relação à diversidade de espécies. Os dados de proporção de todos os táxons identificados, analisados um a um em todos os níveis taxonômicos, foram semelhantes em ambos os grupos. 	<ul style="list-style-type: none"> • No presente estudo, os resultados demonstraram, quando adicionado à dieta em um nível equivalente às doses recomendadas em adultos humanos, um adoçante comercial não nutritivo amplamente empregado como aditivo alimentar não teve efeito na microbiota de ratos. • Além de usar uma quantidade de adoçante equivalente à exposição humana usual, o adoçante também foi misturado com um produto alimentar. Essa é uma diferença em relação a outros estudos, nos quais os adoçantes geralmente são administrado dissolvido na água.
<p>Daly et al. (2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houve um aumento significativo em abundância populacional da família <i>Lactobacillaceae</i> e menor abundância de <i>Veillonellaceae</i> e <i>Ruminococcaceae</i> no grupo (BD+S) em relação ao grupo (BD), o que também ocorreu no grupo de comparação (de outra raça). Não houve mudanças significativas nas concentrações dos principais ácidos graxos de cadeia curta entre os grupos. 	<ul style="list-style-type: none"> • O aumento do tamanho relativo da população e do número absoluto de <i>Lactobacillaceae</i> em porcos do grupo da dieta base com Sucram (BD + S) foi associado a um aumento na concentração de ácido lático cecal em comparação com o grupo da dieta base (BD). consequentemente há uma queda no ph do lúmen intestinal, o que pode levar a inibição do crescimento de bactérias patógenicas.
<p>Kelly et al. (2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houve diferenças pronunciadas na composição da microbiota associada à mucosa do duodeno, jejuno e íleo em resposta ao consumo da dieta (BD+S). 	<ul style="list-style-type: none"> • A suplementação da dieta com o adoçante artificial Sucram teve um efeito marcante na composição da microbiota associada à mucosa ao longo de todo o comprimento do trato intestinal dos porcos.
<p>Mahalak et al. (2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • O adoçante comercial não alterou a diversidade ou a composição bacteriana do modelo <i>in vitro</i>, mas alterou a função, observado no aumento de ácidos graxos de cadeia curta. Os ácidos graxos butírico e pentanóico aumentaram significativamente. • No experimento <i>in vivo</i>, os resultados demonstraram que o consumo do adoçante, aumentou a riqueza de espécies bacterianas. Houve mudança de algumas espécies da comunidade bacteriana. 	<ul style="list-style-type: none"> • Houve uma mudança significativa na diversidade microbiana entre as amostras fecais durante o período de tratamento. Como o eritritol é amplamente absorvido pelo organismo antes de atingir o cólon, isso indica que os glicosídeos de esteviol podem ter um impacto na diversidade microbiana intestinal <i>in vivo</i>. Outra possibilidade, no entanto, é que os 10% de eritritol que chegam ao cólon sejam responsáveis por essas mudanças.

4. Discussão

O desenvolvimento de novas técnicas relacionadas a biologia molecular, melhoraram a forma pela qual os ecossistemas microbianos podem ser estudados, gerando informações mais detalhadas sobre diversas populações bacterianas em diferentes ambientes, e permitindo que mais estudos fossem realizados para caracterizar a microbiota intestinal (DALY et al., 2015).

Em relação aos modelos utilizados, grande parte dos estudos avaliados nessa revisão, realizaram ensaios em camundongos ou ratos, também houve em porcos e macaco. A fisiologia e anatomia do trato gastrointestinal desses animais possuem alguma similaridade e são comparáveis ao dos humanos. Entretanto vários outros fatores, como a dieta e a genética, moldam a composição da microbiota intestinal humana, o que resulta em certo grau de dissimilaridade com o sistema humano, assim, os resultados em modelos animais devem ser analisados com cautela (NGUYEN et al., 2015). Alternativamente os ensaios *in vitro* simulam a microbiota intestinal, e é reconstituída a partir de amostras de fezes humanas.

A média do índice de impacto do último ano das revistas científicas que apresentam os artigos analisados nesta revisão, segundo o *Journal Citation Reports*, corresponde a 3.46, sendo o *Journal Environmental Microbiology* (5.14) com o maior índice, e o *Journal Genetics and Molecular Biology* (2.12) com o menor índice.

A análise de ácidos nucleicos (DNA e RNA) extraídos diretamente das fezes, que utilizam técnicas baseadas na extração de DNA e na amplificação e sequenciamento de genes do RNA ribossômico 16S, são fundamentais para a caracterização da diversidade e abundância da microbiota intestinal, pois é possível identificar as espécies bacterianas presentes nas amostras a partir do RNA ribossômico 16S, que apresenta os genes de uma única espécie. Em todos os estudos *in vivo* analisados nessa revisão, utilizaram o método de sequenciamento de gene 16S rRNA (RINNINELLA et al., 2019).

Nos últimos anos, muita atenção tem sido dada aos efeitos reguladores da microbiota intestinal na saúde. O microbioma intestinal está diretamente relacionado ao metabolismo do corpo humano, realizando uma função fundamental na digestão de alimentos e na homeostase energética, além de ser necessária para o desenvolvimento do sistema imunológico, regulação do nervo entérico e prevenção de patógenos. A disbiose da microbiota intestinal, ou seja, o desequilíbrio na quantidade e na diversidade dos microrganismos que compõe essa microbiota, está associado a uma série de doenças, como a diabetes, a obesidade, e a doença inflamatória intestinal (BIAN et al., 2017).

As bactérias intestinais são um dos principais reguladores da digestão ao longo do trato gastrointestinal, realizando um papel importante na extração, síntese e absorção intestinal de muitos nutrientes e metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta, ácidos biliares, vitaminas, aminoácidos e lipídios. Também realiza função fundamental na manutenção da integridade do epitélio intestinal (RINNINELLA et al., 2019).

Recentemente, a influência de adoçantes artificiais na microbiota intestinal vem causando preocupações, em decorrência de alguns estudos constatar que muitos tipos de adoçantes artificiais podem alterar a composição das bactérias intestinais, e conseqüentemente contribuir para o desenvolvimento de doenças metabólicas (CHI et al., 2018).

Um grande número de vírus, fungos e bactérias, fazem parte da microbiota intestinal, que se moldam e se desenvolvem desde o nascimento. Fatores como a dieta, genética, uso de antibióticos, afetam a composição e função da microbiota, que é diferente entre cada indivíduo, assim como é diferente em cada fase da vida (LIAUCHONAK et al., 2019).

Os filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* representam a maior parte da microbiota intestinal. O filo Firmicutes é composto por diversos gêneros diferentes, como *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus*. No filo *Bacteroidetes* os gêneros predominantes são os *Bacteroides* e *Prevotella*. O filo

Actinobacteria é proporcionalmente menos abundante e é representado principalmente pelo gênero *Bifidobacterium* (RINNINNELLA et al., 2019; ARUMUGAM et al., 2011; ECKBURG et al., 2005).

Apenas dois dos estudos avaliados, apresentaram resultados em que não houve alteração significativa na composição e na diversidade microbiana intestinal após tratamento com edulcorantes. O estudo de Mahalak e colaboradores (2019), em um dos experimentos *in vitro* demonstrou não haver diferença na composição microbiana a partir da administração de doses de glicosídeos de esteviol e eritritol. Entretanto os autores relataram mudança na função microbiana, observado a partir do aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta (MAHALAK et al., 2019). O segundo foi o estudo de Falcon e colaboradores (2020), que demonstrou não haver diferença na composição microbiana em ratos, após ingestão de iogurte contendo um edulcorante comercial composto por sacarina e ciclamato de sódio durante 17 semanas. Porém o estudo não avaliou a função microbiana e o efeito isolado do edulcorante (FALCON et al., 2020).

Nos estudos de Daly e colaboradores (2015); Kelly e colaboradores (2017), foi avaliado o efeito de um edulcorante comercial a base de neohesperidina dihidrochalcona (NHDC) e sacarina, em porcos, e os resultados indicaram uma alteração significativa na microbiota ao longo de todo o trato intestinal, principalmente na família *Lactobacillaceae* e outros gêneros que também estão abundantemente presente na microbiota intestinal humana. Entretanto não houve uma análise metabólica para avaliar o impacto dessa disbiose na saúde do animal (DALY et al., 2015; KELLY et al., 2017).

Em um dos experimentos de Mahalak e colaboradores (2019), uma macaca (*Cebus apella*) foi tratada com um edulcorante a base de eritritol e glicosídeos de esteviol durante 2 semanas, os resultados demonstraram aumento na diversidade de espécies bacterianas da microbiota intestinal, porém no experimento não houve grupo controle (MAHALAK et al., 2019).

Vamanu e colaboradores (2019), avaliaram a resposta metabólica de colônias bacterianas que constituem a microbiota intestinal humana, durante a aplicação de edulcorantes, através da utilização de um sistema estático *in vitro* que simula o cólon humano. Foi administrado isoladamente, 40 miligramas de substância ativa de diversos edulcorantes comerciais. Os resultados demonstraram alterações na quantidade de diversos gêneros bacterianos, além do aumento da proporção de ácidos graxos de cadeia curta, indicando que os edulcorantes são capazes de modular as bactérias intestinais (VAMANU et al., 2019).

A disbiose intestinal pode afetar o balanço energético, metabolismo da glicose e causar inflamação de baixo grau associados a obesidade e distúrbios metabólicos relacionados (CANI et al., 2012).

Os estudos selecionados nessa revisão, avaliaram a disbiose intestinal causada por edulcorantes e as consequências dessa disbiose, como alterações, no peso corporal, metabolismo, perfil lipídico, tolerância a glicose, processos inflamatórios, produção de metabólitos.

4.1 Alteração de peso corporal e metabolismo energético

Evidências crescentes sugerem que a microbiota intestinal interfere no metabolismo através da comunicação com o tecido adiposo, conseqüentemente pode contribuir no desenvolvimento de alterações metabólicas associadas à obesidade (CANI et al., 2012).

A microbiota intestinal obesa está associada a menor diversidade bacteriana, alterações a níveis de filo e gênero, e representação alterada de genes bacterianos envolvidos na captação de nutrientes. Essas diferenças envolvem membros dos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Actinobacterias*. *Firmicutes* são mais abundantes em indivíduos obesos, enquanto os *Bacteroidetes* são mais reduzidos. Em particular, *Lactobacilos* foram mencionados como promotores de crescimento e estão associados ao ganho de peso e processos inflamatórios durante a obesidade (REMELY et al., 2015).

Diferenças nos filios *Bacteroidetes* e *Firmicutes* podem estar associados ao desenvolvimento da obesidade. No entanto, existem resultados conflitantes, e os papéis específicos dos filios ainda não foram totalmente estabelecidos (LIAUCHONAK et al., 2019).

As contribuições fisiológicas dos *Firmicutes* não são bem definidas, portanto o aumento da proporção de *Firmicutes* para *Bacteroidetes* em camundongos obesos, pode ajudar a promover a adiposidade ou, alternativamente, podem representar uma resposta adaptativa mediada pelo hospedeiro para limitar a captação e/ou armazenamento energético (LEY et al., 2005).

Segundo estudo de Bian e colaboradores (2017), camundongos machos tratados com doses altas de acessulfame, quando comparados ao grupo controle, apresentaram ganho de peso e aumento de gêneros bacterianos pertencentes ao filo *Bacteroidetes*. O mesmo não foi observado nas fêmeas, que apresentaram uma redução de gêneros pertencentes ao filo *Firmicutes* e sem ganho de peso significativo. Nettleton e colaboradores (2019), também relataram ganho de peso e

aumento de gêneros pertencentes ao filo *Bacteroidetes* em conjunto com uma redução de gêneros associados ao *Firmicutes*, após administração de rebaudiosídeo A (glicosídeo da estévia) com doses dentro da recomendação diária aceitável, em ratos machos, durante 9 semanas. Em ambos os estudos a dieta foi controlada. Esses resultados indicam que alterações na composição microbiana possam ter efeito sobre o metabolismo energético e conseqüentemente sobre o peso corporal, entretanto não há um consenso. (BIAN et al., 2017; NETTLETON et al., 2019)

Cinco estudos avaliados nessa revisão demonstraram não haver mudanças significativas de peso em camundongos machos, mesmo com alterações expressivas na microbiota, inclusive nas proporções dos filios *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, após tratamento com acessulfame, sucralose, xilitol, neotame, sacarina e frutose, isoladamente. Dentre os estudos o tempo de tratamento variou entre 4 a 16 semanas, com grupos de dose baixa, média e alta (UEBANSO et al., 2017; KANO et al., 2017; CHI et al., 2018; TU et al., 2017; FERRERE et al., 2016).

O aumento de peso corporal observado nos estudos, assim como em indivíduos obesos, parece influenciar na modulação da composição da microbiota intestinal independentemente do consumo de edulcorantes.

4.2 Tolerância à glicose e sensibilidade a insulina

O consumo de adoçantes não nutritivos pode alterar a proporção *Firmicutes* / *Bacteroidetes*, que em conjunto com uma diminuição de *bifidobactérias* e aumento de *enterobactérias*, leva à endotoxemia que causa uma inflamação crônica de baixo grau associada a algumas condições patológicas, como resistência à insulina e aumento da permeabilidade intestinal (LIAUCHONAK et al., 2019).

Estudos recentes vem demonstrando uma relação entre a composição da microbiota intestinal e doenças metabólicas como a obesidade e diabetes. Em pessoas com diabetes, no geral, a abundância relativa de *Firmicutes* é menor, enquanto a proporção de *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* é encontrado em maior abundância em comparação com as pessoas não diabéticas. Consequentemente, as proporções alteradas de *Bacteroidetes* e *Firmicutes* correlacionam-se significativamente com a tolerância reduzida à glicose. Assim como foi recentemente relatado, a presença de níveis significativamente mais alto de *Bacilli* e do grupo *Lactobacillus* em indivíduos diabéticos. O gênero *Lactobacillus* representa um grupo heterogêneo com propriedades imunomoduladoras bem documentadas, e pode contribuir potencialmente para a inflamação crônica em indivíduos diabéticos (LARSEN et al., 2010).

Kano e colaboradores (2017); Ferrere e colaboradores (2016), avaliaram a tolerância à glicose em camundongos tratados durante 16 semanas com xilitol e frutose, respectivamente. Por meio de testes de tolerância à glicose oral, os resultados após tratamento, demonstraram não haver diferenças significativas quando comparado ao grupo controle, com exceção do grupo tratado com dieta rica em gordura e frutose (segundo os autores, nesse grupo houve alteração da microbiota independentemente do consumo de frutose). Segundo Kano e colaboradores (2017), os tratamentos com dieta normal e dose baixa e com dose média de xilitol alteraram a microbiota intestinal, houve uma diminuição no gênero *Bacteroides* e um aumento no filo *Firmicutes* e no gênero *Prevotella*. Já no estudo de Ferrere e colaboradores (2016), no grupo administrado com dieta normal e frutose (dose não controlada), foi observado um aumento no gênero *Bacteroides*.

Ambos os estudos indicam que as alterações na microbiota intestinal causado pelo consumo de xilitol e frutose não foi suficiente para modificar a sensibilidade à glicose (KANO et al., 2017; FERRERE et al., 2016).

Nettleton e colaboradores (2019), tiveram resultados semelhantes, ao avaliar a tolerância à glicose e à insulina em ratos tratados com rebaudiosí A, apesar da alteração na composição microbiana, os testes não indicaram diferenças significativas. (NETTLETON et al., 2019).

No entanto, existem estudos que obtiveram resultados diferentes, como no estudo de Suez e colaboradores (2014), que avaliaram especificamente a intolerância a glicose por alteração da microbiota intestinal induzida pelo consumo de edulcorante artificial, os resultados demonstraram que após 5 semanas de consumo de um adoçante comercial com doses dentro da ingestão diária aceitável, a base de sacarina, em ratos, foi detectado níveis significantes de intolerância a glicose e que esse efeito foi mediado pela modulação da composição e função da microbiota. Diversos táxons bacterianos que mudaram após o consumo desse edulcorante, estavam previamente associados ao diabetes tipo 2 em humanos, incluindo o aumento de *Bacteroides* e a diminuição de *Clostridiales* (SUEZ et al., 2014).

Os estudos que não apresentaram mudanças nos níveis de tolerância à glicose, utilizaram edulcorantes naturais, enquanto o estudo de Suez e colaboradores (2014), utilizaram edulcorante sintético, indicando que alterações na tolerância à glicose pode variar de acordo com o tipo de edulcorante.

4.3 Perfil lipídico, ácidos biliares, metabólitos

Uma das funções da microbiota do intestino grosso é decompor substratos como a fibra alimentar, que não é completamente hidrolisado pelas enzimas no intestino delgado. Os principais produtos da fermentação resultante da quebra de fibras, são os ácidos graxos de cadeia curta, sendo os principais (acetato, propionato e butirato). Os enterócitos obtêm parte de seu suprimento energético através desses ácidos graxos, principalmente o butirato. O propionato é amplamente absorvido pelo fígado e é um bom precursor da gliconeogênese, liponeogênese e síntese de proteínas. O acetato é um substrato para a síntese de colesterol (SCHWIERTZ et al., 2009).

A hipercolesterolemia está associada a um desequilíbrio da microbiota intestinal, que possui papel significativo no metabolismo do colesterol. Assim como indica os resultados do estudo de Rebolledo e colaboradores (2017), demonstrando que a microbiota intestinal de indivíduos hipercolesterolêmicos apresentaram menor diversidade quando comparados aos indivíduos controle normocolesterolêmicos. A atenuação no número de filótipos e alterações na abundância relativa bacteriana, como demonstrado pelos indivíduos hipercolesterolêmicos estudados, poderiam modular a absorção e o metabolismo do colesterol, sendo esse efeito influenciado pelo aumento da produção de ácidos biliares secundários a partir de sais biliares no intestino grosso, regulado pela microbiota, além da menor produção de ácidos graxos de cadeia curta. Esses ácidos graxos foram relacionados com a diminuição das concentrações plasmáticas do colesterol (REBOLLEDO et al., 2017; ZHU et al., 2019).

No estudo de Uebanso e colaboradores (2017), que avaliou o efeito da sucralose e acessulfame isoladamente na microbiota intestinal de camundongos, foi demonstrado que houve um aumento na proporção de ácidos biliares secundários para ácidos biliares primários somente no grupo administrado com alta dose de sucralose, e um leve aumento no colesterol hepático, porém não houve uma

mudança significativa na composição microbiana, com exceção de um gênero (*Clostridium cluster XIVa*), indicando uma possível alteração dose dependente na função da microbiota, apesar da leve alteração na composição microbiana. Curiosamente, não houve alterações significativas em metabólitos e na composição da microbiota do grupo administrado com alta dose de acessulfame (UEBANSO et al., 2017).

Chi e colaboradores (2018), relataram aumento significativo nas concentrações de ácidos graxos, lipídios e colesterol, em metabólitos fecais de camundongos tratados com doses altas de neotame. Segundo os autores a disbiose intestinal causada pelo neotame pode ter diminuído a absorção intestinal desses componentes (CHI et al., 2018).

Apesar de os resultados indicarem uma possível relação entre alterações no metabolismo lipídico e a disbiose causada pelos edulcorantes, não há evidências que demonstrem alguma alteração significativa nas concentrações desses lipídeos no sangue.

4.4 Estado inflamatório

As mudanças na composição da microbiota intestinal induzidas por edulcorantes não calóricos, foram relacionadas à endotoxemia metabólica, que corresponde ao desenvolvimento de um estado inflamatório de baixo grau pela microbiota intestinal, através da liberação de lipopolissacarídeos (LPS) no intestino, principalmente por bactérias Gram negativas. O LPS é absorvido na circulação, onde se liga às proteínas CD14, domínios de oligomerização de nucleotídeos (NODs) e receptores *Toll-like* (TLRs) na superfície dos macrófagos e células dendríticas. A ativação dessas células imunes inatas inicia vários processos inflamatórios através da liberação de citocinas inflamatórias. A superprodução de citocinas inflamatórias, por sua vez, ativa vias adicionais de sinalização nas células metabólicas que resultam em dessensibilização à insulina, expressão alterada de proteínas responsáveis pelo transporte da glicose, aumento da permeabilidade intestinal, infiltração de LPS, estresse oxidativo e inflamação do tecido adiposo (LIAUCHONAK et al., 2019).

No estudo de Ferrere e colaboradores (2016), os camungos do grupo administrado com dieta rica em gordura e frutose, apresentaram aumento de linfócitos no fígado, quando comparado ao grupo com apenas dieta rica em gordura, caracterizando um quadro inflamatório, possivelmente relacionado com a disbiose intestinal causada pela frutose (FERRERE et al., 2016).

Os estudos de Bian e colaboradores (2017); Chi e colaboradores (2018); Tu e colaboradores (2017); e Ru e colaboradores (2017), demonstraram que camundongos tratados respectivamente com, acessulfame, neotame, sacarina e sucralose, quando comparados aos respectivos grupos controle, apresentaram aumento significativo de genes relacionados com mediadores pró-inflamatórios, como a síntese de LPS, além de toxinas bacterianas e/ou padrões moleculares associados a patógenos. Correspondendo com a alteração expressiva na composição microbiana intestinal, houve em comum, alterações principalmente nos gêneros bacterianos que podem ter relação com a inflamação (BIAN et al., 2017; CHI et al., 2018; TU et al., 2017; RU et al., 2017).

Nestes estudos, a frutose, a sacarina e a sucralose demonstraram uma expressão gênica elevada de marcadores pró-inflamatórios no fígado, possivelmente relacionado a endotoxemia metabólica (FERRERE et al., 2016; TU et al., 2017; RU et al., 2017).

Os resultados demonstraram que a disbiose intestinal causada pelo tratamento com edulcorante, em camundongos, pode estar diretamente relacionado ao desenvolvimento de um estado pró-inflamatório. Entretanto, os resultados não evidenciam se o quadro inflamatório desenvolvido possa ter algum impacto na saúde do hospedeiro.

5. Conclusão

O presente estudo abordou os edulcorantes que são comumente utilizados no dia a dia e seus efeitos na microbiota intestinal, analisando se há uma disbiose da microbiota, as consequências, e os possíveis mecanismos. Grande parte dos estudos avaliados nessa revisão demonstraram que o consumo de diversos edulcorantes alteraram tanto a composição da microbiota intestinal quanto a sua função, em camundongos, ratos, porcos e macaco. E que essas alterações podem ter relação direta em diversos efeitos no metabolismo, como alteração do metabolismo energético e lipídico, e inflamação de baixo grau. Porém os estudos não evidenciam se os efeitos causado pela disbiose intestinal via consumo de edulcorantes, tenha algum impacto direto na saúde do hospedeiro, principalmente pelo curto período de exposição. Vários fatores influenciam a composição da microbiota intestinal, o que torna difícil definir o real impacto do consumo de edulcorantes isoladamente, assim esses resultados podem não ser os mesmos em humanos, contudo contribui para que novos estudos, principalmente em humanos, possam investigar mais profundamente as relações causa e efeito observados, bem como os mecanismos, e em um tempo maior de exposição.

REFERÊNCIAS

- ARUMUGAM, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**. V.473, p.174-180, 2011.
- BIAN, X. et al. Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. **Food chen toxicol**. V.1, p. 530-539, 2017.
- BIAN, X. et al. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. **Plos One**. V.12, p., 2017.
- CANI, P. D. et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. **Gut Microbes**. V.3, p.279-288, 2012.
- CHI, L. et al. Effects of the Artificial Sweetener Neotame on the Gut Microbiome and Fecal Metabolites in Mice. **Molecules**. V.23, p.367, 2018.
- DALY, K. et al. Low-calorie sweeteners and gut microbiota. **Physiology & Behavior**. Liverpool, v.164, p.494–500, 2016.
- DALY, K. et al. Bacterial Sensing Underlies Artificial Sweetener-Induced Growth of Gut Lactobacillus. **Environmental Microbiology**. V.18, p.2159-2171, 2015.
- DELLAVALLE, D. M. et al. Low-Calorie Sweeteners in Foods, Beverages, and Food and Beverage Additions: NHANES 2007-2012. **Current Developments in Nutrition**. V.2, p.12, 2018.
- ECKBURG, P. B. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. **Science**. V.308, p.1635-1638, 2005.

FALCON, T. et al. Metabarcoding reveals that a non-nutritive sweetener and sucrose yield similar gut microbiota patterns in Wistar rats. **Genetics and Molecular Biology**. V.43, p., 2020.

FERRERE, G. et al. Activation of Kupffer Cells Is Associated with a Specific Dysbiosis Induced by Fructose or High Fat Diet in Mice. **Plos One**. V.11, p., 2016.

GIL, A. et al. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. **Advances in Nutrition**. V.10, p.31-48, 2019.

KANO, S. et al. Effects of Consuming Xylitol on Gut Microbiota and Lipid Metabolism in Mice. **Nutrients**. V.9, p.756, 2017.

KELLY, J. et al. Composition and Diversity of Mucosa-Associated Microbiota Along the Entire Length of the Pig Gastrointestinal Tract; Dietary Influences. **Environmental Microbiology**. V.19, p.1425-1438, 2017.

LARSEN, N. et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. **Plos One**. V.5, p., 2010.

LEY, R. E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. V.102, p.11070-11075, 2005.

LIAUCHONAK, I. et al. Non-Nutritive Sweeteners and Their Implications on the Development of Metabolic Syndrome. **Nutrients**. V.11, p.644, 2019.

MAHALAK, K. K. et al. Impact of Steviol Glycosides and Erythritol on the Human and *Cebus apella* Gut Microbiome. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. 2019.

NETTLETON, J. E. et al. Low-Dose Stevia (Rebaudioside A) Consumption Perturbs Gut Microbiota and the Mesolimbic Dopamine Reward System. **Nutrients**. V.11, p.1248, 2019.

NGUYEN, T. L. A. et al. How informative is the mouse for human gut microbiota research?. **Disease Models e mechanisms**. V.8, p.1-16, 2015.

REBOLLEDO, C. et al. Bacterial Community Profile of the Gut Microbiota Differs between Hypercholesterolemic Subjects and Controls. **BioMed Research International**. V.2017, p.6, 2017.

REMELY, M. et al. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. **Beneficial Microbes**. V.6, p.431-439, 2015.

RINNINNELLA, E. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**. V.7, p.14, 2019.

RU, H. et al. Gut Microbiome Response to Sucralose and Its Potential Role in Inducing Liver Inflammation in Mice. **Frontiers in Physiology**. V.8, p.487, 2017.

SCHWIERTZ, A. et al. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. **Obesity (Silver Spring)**. V.18, p.190-195, 2009.

SUEZ, J. et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. **Nature**. V.514, p.181-186, 2014.

SYLVETSKY, A. C.;ROTHER, K. I. Trends in the Consumption of Low-Calorie Sweeteners. **physiology & behavior**. V.164, p.446-450, 2016.

TU, P. et al. Saccharin Induced Liver Inflammation in Mice by Altering the Gut Microbiota and Its Metabolic Functions. **Food and Chemical Toxicology**. V.107, p.530-539. 2017.

UEBANSO, T. et al. Effects of Low-Dose Non-Caloric Sweetener Consumption on Gut Microbiota in Mice. **Nutrients**. V.9, p.560, 2017.

VAMANU, E. et al. Altered in Vitro Metabolomic Response of the Human Microbiota to Sweeteners. **Genes**. V.10, p.535, 2019.

ZHU, Y. et al. Beneficial effects of *Enterococcus faecalis* in hypercholesterolemic mice on cholesterol transportation and gut microbiota. **Applied Microbiology and Biotechnology**. V.103, p.3181-3191, 2019.