

ADITIVOS ALIMENTARES: IMPACTO SOBRE A MICROBIOTA INTESTINAL E SEUS EFEITOS SOBRE A SAÚDE

FOOD ADDITIVES: IMPACT ON THE INTESTINAL MICROBIOTA AND THEIR EFFECTS ON HEALTH

DOI: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v11.e3.a2023.pp3079-3091>

Recebido em: 08.04.2023 | Aceito em: 06.10.2023

Marília Crivelari da Cunha^a, Bruno Martins Dala Paula^a

Universidade Federal de Alfenas^a
*E-mail: marilia.crivelari@gmail.com

RESUMO

A tendência do consumo de alimentos com aparência cada vez mais atrativa, com alegação de funcionalidade e nutricional como baixo teor de gordura, de sódio e de açúcar tem aumentado nas últimas décadas. No entanto, para a industrialização de alimentos e promoção dessas características pode ser necessário utilizar vários tipos de aditivos alimentares, como conservantes, corantes, edulcorantes, emulsificantes, etc. Recentemente tem sido relatado na literatura científica, a influência da dieta na composição da microbiota intestinal humana, afetando diretamente a saúde. Dentre os componentes alimentares pesquisados, estão os aditivos alimentares, cuja ingestão tem sido associada a distúrbios metabólicos, inflamação e doenças neurológicas. Esta revisão visa discutir os impactos de alguns aditivos alimentares (conservantes, corantes, edulcorantes e emulsificantes) sobre a microbiota intestinal e sua relação com a saúde humana. Os artigos selecionados foram estudos randomizados, meta-análises, revisões e revisões sistemáticas. Para os estudos randomizados e as meta-análises foram considerados os estudos com seres humanos, com animais e *in vitro*. A seleção dos artigos considerou as publicações entre os anos de 2012 e 2022. Os estudos *in vivo* e *in vitro* apresentaram que muitos aditivos alimentares sintéticos podem representar um potencial para alterações na microbiota intestinal, podendo ocasionar doenças metabólicas e até câncer. Desta forma, é aconselhável consumir com moderação alimentos ultraprocessados contendo aditivos alimentares artificiais, até que mais estudos elucidem os mecanismos potenciais de alteração da microbiota intestinal.

Palavras-chave: disbiose, saúde; alimentos ultraprocessados.

ABSTRACT

The trend towards the consumption of foods with an increasingly attractive appearance, with functional and nutritional claims such as low fat, sodium and sugar content, has increased in recent decades. However, for the industrialization of foods and promotion of these characteristics, it may be necessary to use various types of food additives, such as preservatives, dyes, sweeteners, emulsifiers, etc. Recently, it has been reported in the scientific literature, the influence of diet on the composition of the human intestinal microbiota, directly affecting health. Among the food components researched are food additives, whose intake has been associated with metabolic disorders, inflammation and neurological diseases. This review aims to discuss the impacts of some food additives (preservatives, dyes, sweeteners and emulsifiers) on the intestinal microbiota and its relationship with human health. The selected articles were randomized studies, meta-analyses, reviews and systematic reviews. For randomized studies and meta-analyses, studies with humans, animals and *in vitro* were considered. The selection of articles considered publications between the years 2012 and 2022. *In vivo* and *in vitro* studies showed that many synthetic food additives may represent a potential for changes in the intestinal microbiota, which may lead to metabolic diseases and even cancer. Therefore, it is advisable to consume ultra-processed foods containing artificial food additives in moderation, until further studies elucidate the potential mechanisms of alteration of the intestinal microbiota.

Keywords: dysbiosis, health; ultra-processed foods.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, têm-se observado uma mudança no padrão alimentar da população mundial através do aumento de consumo de produtos alimentícios ultraprocessados. Eles geralmente possuem em suas formulações, vários aditivos alimentares que proporcionam propriedades sensoriais atraentes e aumentam a sua vida útil (ABIEGA-FRANYUTTI; FREYRE-FONSECA, 2021).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aditivo alimentar é qualquer ingrediente adicionado aos alimentos intencionalmente, sem o propósito de nutrir, com o objetivo de modificar as características físicas, químicas, biológicas ou sensoriais do alimento (BRASIL, 1997). Há quatorze categorias de aditivos alimentares no Brasil. Entretanto, antes da substância ser autorizada para uso como aditivo, deve ser feita a adequada avaliação toxicológica, considerando qualquer efeito cumulativo, sinérgico ou de proteção, devendo satisfazer os requisitos de segurança mais elevados. Contudo, há uma grande necessidade do controle do uso dessas substâncias devido a alguns riscos que podem oferecer à população, como desenvolvimento de alergias, hiperatividade, entre outros (ALBUQUERQUE et al., 2012).

Sabe-se que a dieta é um modulador chave da composição da microbiota intestinal humana, influenciando diretamente na saúde do hospedeiro (JUUL; VAIDEAN; PAREKH, 2021). O trato gastrointestinal humano é habitado por vários micro-organismos simbióticos, principalmente bactérias e, uma microbiota intestinal equilibrada e diversificada pode ser um indicador significativo de saúde humana. Desta forma, alterações na composição desta microbiota bacteriana, através da ingestão de substâncias que alterem o equilíbrio dos micro-organismos, principalmente os aditivos alimentares, têm sido associadas com distúrbios metabólicos, doenças neurológicas e até câncer (CAO et al., 2020).

Diante do exposto, o objetivo do trabalho foi discutir efeito de quatro categorias de aditivos alimentares (conservantes, corantes, edulcorantes e emulsificantes) mais estudadas em relação ao impacto que estas substâncias podem exercer sobre a microbiota intestinal e sua relação com a saúde humana, através de uma revisão narrativa da literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado uma revisão da literatura em outubro de 2022, utilizando o banco de dados PubMed. Dentre as quatorze categorias de aditivos alimentares, foram selecionadas quatro categorias que constituíram o objeto de estudo deste trabalho: conservantes, corantes, edulcorantes e emulsificantes. Estas categorias foram escolhidas devido à quantidade de estudos encontrados na literatura científica que avaliaram a influência destes aditivos com a microbiota intestinal e sua relação com a saúde humana. Os termos utilizados para a busca dos artigos foram: “microbiota intestinal/ aditivos alimentares”, “microbiota intestinal/ conservantes”, “microbiota intestinal/ corantes”, “microbiota intestinal/ edulcorantes” e “microbiota intestinal/ emulsificantes”. Os artigos selecionados foram estudos randomizados, meta-análises, revisões e revisões sistemáticas. Para os estudos randomizados e as meta-análises foram considerados os estudos com seres humanos, estudos *in vivo* e estudos *in vitro*. A seleção dos artigos considerou as publicações entre os anos de 2012 e 2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Microbiota intestinal e sua relação com doenças crônicas

Para a fabricação de alimentos industrializados é permitido a utilização de aditivos alimentares adicionados intencionalmente nestes alimentos, como emulsificantes, corantes, edulcorantes e conservantes. Contudo, essas substâncias podem contribuir para o desenvolvimento de disbiose intestinal e o desenvolvimento de doenças metabólicas, através de sua ingestão (PALLISTER; SPECTOR, 2016).

Desta forma, como a maioria dos aditivos alimentares foi aprovada nas décadas de 70 e 80 e, com o aumento da demanda por aditivos alimentares, devido ao consumo expressivo de produtos alimentícios ultraprocessados nos últimos anos, recomenda-se uma reavaliação mais aprofundada dos possíveis efeitos adversos que essas substâncias podem acarretar sobre a saúde humana (LAUDISI; STOLFI; MONTELEONE, 2019), principalmente em relação aos impactos sobre a microbiota intestinal humana (ROCA-SAAVEDRA et al., 2018).

A microbiota intestinal humana é composta por

500-1000 variedades de espécies bacterianas diferentes e apresentam, aproximadamente, 1800 gêneros diferentes. A maioria dessas bactérias, cerca de 90%, pertence aos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, seguidos por *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia* (TSIAOUSSIS et al., 2019).

Os gêneros mais importantes do trato gastrointestinal humano são: *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* e *Eubacterium* representando cerca de 60% das bactérias presentes nas fezes humanas. Entretanto, a concentração dessas bactérias é bastante variável entre os indivíduos. Outros gêneros importantes, porém menos numerosos, são: *Enterobacteriaceae*, *Clostridium* e *Streptococcus* (ROCA-SAAVEDRA et al., 2018).

Sabe-se que o equilíbrio da microbiota intestinal é essencial para vários processos fisiológicos do corpo humano, modulando desde o apetite, a ingestão alimentar até a absorção de nutrientes no intestino, como também o acúmulo de triglicerídeos no tecido adiposo e sua oxidação no músculo e no fígado (ROCA-SAAVEDRA et al., 2018). Desta forma, alterações no padrão alimentar podem resultar em mudanças rápidas na concentração e diversidade desta microbiota intestinal, já que a ingestão de alimentos é a fonte primária de energia para as bactérias intestinais (ZHANG et al., 2018).

Em relação às principais funções da microbiota intestinal humana, estudos com animais *germ-free* evidenciaram que funções metabólicas e protetoras são favorecidas, devido à presença microbiana sobre o epitélio intestinal. A principal função metabólica da microbiota é a fermentação de resíduos alimentares não digeríveis para

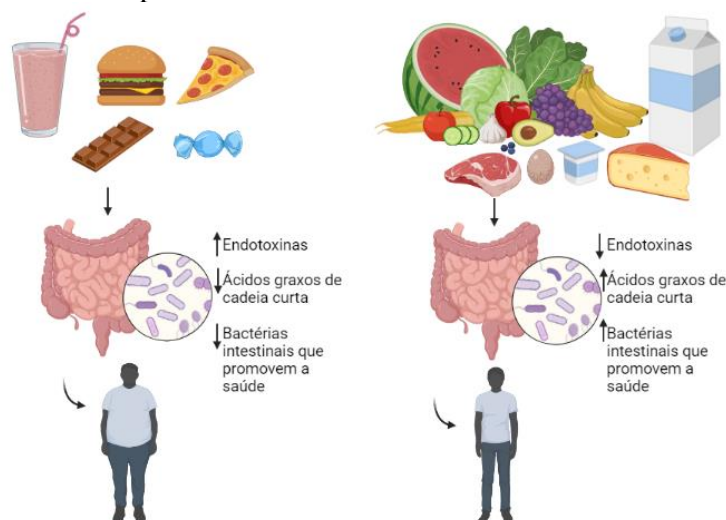
a proliferação e crescimento microbiano, através da produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o acetato, o propionato e o butirato também conhecidos como *short-chain fatty acids* (SCFA) (GUARNER; MALAGELADA, 2003). Esses SCFAs também fortalecem a barreira mucosa contra a passagem de substâncias e micro-organismos indesejáveis (SINGH et al., 2017).

Outro papel que os micro-organismos do cólon desempenham é a síntese de vitaminas; auxiliam também na absorção de cálcio, magnésio e ferro. Além disso, a composição das bactérias no intestino está estritamente relacionada com a imunidade do hospedeiro, relacionada à função protetora do organismo, sendo um fator determinante para a saúde humana (NOVA et al., 2022).

Vários estudos que analisaram a composição e o papel da microbiota intestinal e sua relação com diversos tipos de doenças, como por exemplo: doenças inflamatórias intestinais (GEVERS et al., 2014; KOSTIC et al., 2014), doenças inflamatórias e autoimunes da pele (ŁOŚ-RYCHARSKA et al., 2021; NI et al., 2020), artrite autoimune (SCHER et al., 2013), doenças metabólicas inflamatórias como diabetes tipo 2, obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica (TILG et al., 2020), arteriosclerose (BU; WANG, 2018; JIE et al., 2017) e doenças neurológicas (HAQ et al., 2018). Muitas dessas doenças estão associadas à composição da microbiota intestinal, ou seja, disbiose (HRNCIROVA et al., 2019).

A Figura 1 apresenta um resumo do que ocorre no organismo humano com a ingestão de uma dieta balanceada em comparação com uma dieta rica em alimentos ultraprocessados.

Figura 1. O impacto da dieta sobre a microbiota intestinal e a saúde.



Abaixo, será discutido como a microbiota intestinal pode ser alterada através da ingestão de quatro categorias de aditivos alimentares (conservantes, corantes, edulcorantes e emulsificantes), e os seus possíveis efeitos sobre o organismo humano.

Microbiota intestinal e o consumo de conservantes

Os conservantes são substâncias naturais ou sintéticas que retardam a deterioração dos alimentos, inibindo o crescimento de micro-organismos ou prevenindo a oxidação dos constituintes alimentares, através das suas propriedades antioxidantes (CAO et al., 2020; RINNINELLA et al., 2020). Os conservantes ou aditivos alimentares antimicrobianos, mais comuns utilizados em alimentos, incluem ácido benzoico e seus sais, ácido sórbico e seus sais, nitrito de sódio, propionato de cálcio, sulfitos e ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) (HRNCIROVA et al., 2019).

Embora o tipo e a concentração destes aditivos sejam considerados seguros para consumo humano, em relação à toxicidade e mutagenicidade, alguns estudos sugerem que o aumento do consumo de conservantes devido ao aumento do consumo de alimentos processados pode ser prejudicial à saúde intestinal humana (NAGPAL et al., 2021).

Os efeitos específicos de como os agentes antimicrobianos, comumente usados em alimentos, influenciam à microbiota intestinal não estão completamente elucidados (NAGPAL et al., 2021). Os pesquisadores Hrnčirova et al., (2019a,b) avaliaram o efeito da mistura de três tipos de conservantes mais utilizados em alimentos, benzoato de sódio, nitrito de sódio, sorbato de potássio e suas combinações e, verificaram seus efeitos sobre a microbiota intestinal em modelo *in vitro* e *in vivo* e obtiveram resultados semelhantes.

Hrnčirova et al., (2019a) avaliaram a influência dos aditivos alimentares antimicrobianos na composição da microbiota intestinal humana examinando a suscetibilidade das bactérias intestinais aeróbias e anaeróbias. A estripe mais suscetível, *Bacteroides coprocola*, foi 580 vezes mais sensível ao nitrito de sódio do que a estripe mais resistente, *Enterococcus faecalis*. No entanto, os pesquisadores observaram que as bactérias intestinais com propriedades anti-inflamatórias, como *Clostridium tyrobutyricum* e *Lactobacillus paracasei*, eram mais suscetíveis aos conservantes, em comparação com bactérias com propriedades pró-inflamatórias, como *Enterococcus faecalis*.

Em seu outro estudo, Hrnčirova et al., (2019b), utilizando como modelo animal camundongos, os autores demonstraram que uma mistura de aditivos alimentares antimicrobianos induzem uma disbiose caracterizada por um supercrescimento do filo Proteobacteria e uma diminuição da ordem Clostridiales. Entretanto, os autores sugerem mais estudos em relação à alteração da microbiota intestinal induzida por conservantes alimentares e sua relação de doenças metabólicas e autoimunes.

De acordo com a literatura, as descobertas de como os conservantes sintéticos de qualidade alimentar podem influenciar a composição e a diversidade da microbiota intestinal podem facilitar estudos futuros que investiguem as interações dieta-microbioma em relação à saúde intestinal e metabólica (NAGPAL et al., 2021). Em relação aos conservantes naturais, a nisina foi aprovada mundialmente devido à sua baixa toxicidade e atividade contra bactérias gram-positivas, entretanto, seu efeito sobre a microbiota intestinal não foi profundamente pesquisada (CAO et al., 2020).

A Tabela 1 apresenta mais alguns estudos *in vitro* e *in vivo* e as alterações obtidas na microbiota intestinal após a administração de alguns conservantes.

Tabela 1. Resumo de estudos que exploraram o efeito dos conservantes de alimentos sobre a microbiota intestinal.

Conservante	Tipo de modelo	IDA	Dose	Duração	Impacto sobre a microbiota intestinal	Alterações associadas à disbiose	Referência
Benzoato de sódio	<i>In vivo</i> ratos	5 mg/kg/dia	0,1% ou 1000 ppm	12 semanas	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Blautia</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Oscillospira</i> e <i>Dorea</i> .	Não foram avaliados.	Nagpal et al. (2021).
Nitrato de sódio	<i>In vivo</i> ratos	0,07 mg/kg/dia	0,05% ou 500 ppm	12 semanas	↑ <i>Firmicutes</i> , <i>Turicibacter</i> e <i>Alkaliphilus</i> .	Não foram avaliados.	Nagpal et al. (2021).
Sorbato de potássio	<i>In vivo</i> ratos	25 mg/kg/dia	0,3% ou 3000 ppm	12 semanas	↑ <i>Parabacteroides</i> e <i>Adlercreutzia</i>	Não foram avaliados.	Nagpal et al. (2021).
Sulfito	<i>In vitro</i>	0,7 mg/kg/dia	10 e 3780 ppm	6 h	Efeitos bacteriostáticos ou bactericidas em <i>Streptococcus salivarius</i> subsp, <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Lactobacillus plantarum</i> .	Não foram avaliados.	Irwin et al. (2017).
Nisina	<i>In vivo</i> (Coelhos da Raça <i>Hycole</i>)	2 mg/kg/dia	500 IU-20 µg por dia	Exposição 28 dias, Avaliação 42 dias	No 28° dia: ↓em coliformes fecais e <i>Stafilococos coagulase</i> -positivo. ↓Em <i>Pseudomonas fecais</i> e <i>Clostridia</i> . No 42° dia: ↓em coliformes fecais.	Não foram avaliados.	Lauková et al. (2014).

IDA= Ingestão diária aceitável recomendada pelo Comitê Conjunto de Especialistas FAO/OMS em Aditivos Alimentares (JECFA).

Microbiota intestinal e o consumo de corantes

Os corantes alimentares são aditivos adicionados aos alimentos para compensar perdas de cor após a exposição ao ar ou luz e variações de temperatura, além de realçar as cores que ocorrem naturalmente ou para adicionar cores aos alimentos (RAOUL et al., 2022). Os corantes mais utilizados em alimentos, para torná-los mais atraentes, são as nanopartículas de dióxido de titânio (TiO₂) e os corantes alimentares azo. Os corantes azo alimentares incluem o vermelho 40, ponceau 4R, azorrubina, tartrazina, amaranço e amarelo crepúsculo (LIU et al., 2022).

O dióxido de titânio é um corante muito utilizado em diferentes tipos de produtos alimentícios, como molhos, queijos, sorvetes, coberturas para doces e gomas de mascar. O aumento no consumo deste aditivo pode impactar negativamente o microbioma humano (RAOUL et al., 2022). Em 2021, a EFSA, concluiu que o corante dióxido de titânio não pode ser mais considerado seguro quando usado como aditivo alimentar (RAOUL et al.,

2022) devido à sua genotoxicidade (LIU et al., 2022).

Estudos recentes relataram efeitos adversos na exposição *in vitro* de células epiteliais intestinais ao TiO₂ (AGANS et al., 2019; GUO et al., 2017). Agans et al., (2019) utilizaram um sistema *in vitro* para simular o TGI humano e examinar as interações do TiO₂ com a microbiota intestinal humana. Os pesquisadores observaram que a adição do TiO₂ às comunidades microbianas, levou a uma redução modesta na densidade, mas não teve impacto na diversidade e uniformidade da microbiota. Os pesquisadores também avaliaram a produção de ácidos graxos de cadeia curta e observaram não ter alterações significativas após a exposição da microbiota ao TiO₂.

Enquanto que Guo et al. (2017) examinaram os efeitos da ingestão de nanopartículas de TiO₂ em um modelo celular *in vitro* do epitélio do intestino delgado e determinaram como a exposição aguda (4 horas) ou crônica (5 dias) ao TiO₂ influencia na função da barreira intestinal. Os pesquisadores observaram que a exposição às nanopartículas de TiO₂ diminuiu significativamente a

função da barreira intestinal após a exposição crônica, além da diminuição das microvilosidades intestinais que acarretou uma menor absorção de ferro, zinco e ácidos graxos.

Estudo com animais indicou que a exposição dietética ao TiO₂ pode diminuir a abundância em espécies bacterianas específicas, além de perturbações no metabolismo intestinal, na integridade da barreira intestinal e na imunidade intestinal (RINNINELLA et al., 2021). Segundo Rinninella et al., (2021), a exposição ao TiO₂ pode levar a uma alteração da relação *Firmicutes/Bacteroides*, depleção de *Lactobacillus* e aumento do filo *Proteobacteria*. O gênero *Lactobacillus* é conhecido por produzir ácidos graxo de cadeia curta, enquanto o filo *Proteobacteria* está associado às doenças inflamatórias intestinais, podendo evoluir ao câncer colorretal ou distúrbios metabólicos crônicos, como a obesidade.

Em relação aos corantes azo, um estudo recente de He et al., (2021), mostrou que os corantes vermelho 40 e amarelo crepúsculo podem desencadear colite semelhante à doença inflamatória intestinal em modelo animal. No entanto, a composição de bactérias fecais não foi alterada

significativamente.

No estudo de Wu et al., (2021) avaliou-se o efeito do consumo do corante tartrazina na saúde, utilizando como modelo animal carpa cruciana (*Carassius auratus*). Os pesquisadores verificaram que o consumo de tartrazina nas concentrações (1,4, 5,5 e 10 mg/kg de peso/dia) pode causar graves alterações no fígado e no intestino dos animais, alterando a altura das vilosidades intestinais e a espessura do musculo intestinal. Além disso, o consumo deste corante alimentício afetou a microbiota intestinal dos animais, alterando a quantidade de algumas bactérias probióticas (*Roseomonas*, *Rhodococcus* e *Bacillus*), bactérias do gênero *Clostridium* e do filo *Bacteroides*. Os pesquisadores observaram uma diminuição de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta e um aumento de alguns micro-organismos patogênicos, como *Bdellovibrio* e *Shewanella*, após a exposição ao corante tartrazina.

A Tabela 2 apresenta mais alguns estudos realizados com corantes azo e TiO₂ administrados em animais ou em modelos *in vitro* e as alterações obtidas na microbiota intestinal.

Tabela 2. Resumo de estudos que exploraram o efeito de corantes de alimentos sobre a microbiota intestinal

Corante	Tipo de modelo	IDA	Dose	Duração	Impacto sobre a microbiota intestinal	Alterações associadas à disbiose	Referência
Dióxido de Titânio	<i>In vivo</i> camundongos com colite induzida	NE	0,1%	8 semanas	↑ <i>Firmicutes</i> . ↓ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> .	Forte inflamação colônica induzida, especialmente em ratos obesos.	Cao et al. (2020).
Dióxido de Titânio	<i>In vivo</i> camundongos	NE	0, 2, 10 e 50 mg/kg/dia	4 semanas	Pouco efeito na microbiota intestinal. ↑ <i>Lactobacillus</i> e <i>Allobaculum</i>	↑ a expressão do gene da betadefensina. ↓ a expressão do gene mucina-2.	Pinget et al. (2019).
Tartrazina	<i>In vitro</i> Fezes humanas	7,5 mg/kg	7,5 mg/kg	24h	Redução no metabolismo microbiano.	Redução de SCFA (acetato, butirato e propionato).	Polic (2018).
Vermelho 40	<i>In vitro</i> Fezes humanas	7 mg/kg	7 mg/kg	24h	Redução no metabolismo microbiano.	Redução de isobutirato, isovalerato e metanol.	Polic (2018).
Vermelho 40 e amarantho	<i>In vitro</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	7 mg/kg e 0,5 mg/kg, respectivamente	9,76-5,000 lg/mL	4h	Esta levedura tem um papel importante na disbiose, devido à sua capacidade de produzir citocinas anti-inflamatórias no corpo.	Genotoxicidade na exposição a <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	Jabeen et al. (2013).

IDA= Ingestão diária aceitável recomendada pelo Comitê Conjunto de Especialistas FAO/OMS em Aditivos Alimentares JECFA; NE= Não especificado.

Microbiota intestinal e o consumo de edulcorantes

Edulcorantes ou adoçantes artificiais são muito utilizados em dietas com a intenção de reduzir a ingestão calórica e normalizar os níveis de glicose no sangue e, também são muito usados com o propósito de evitar cáries (ZHANG et al., 2018). Por essas razões, os adoçantes artificiais não calóricos são cada vez mais adicionados em alimentos comumente consumidos, como refrigerantes diet e sobremesas (SUEZ et al., 2014).

No Brasil, segundo a RDC nº18, de 24 de março de 2008, os edulcorantes artificiais permitidos em alimentos são: acessulfame de potássio, aspartame, ácido ciclâmico e seus sais de cálcio, potássio e sódio, sacarina, sucralose e neotame. Enquanto os edulcorantes naturais permitidos são glicosídeos de esteviol, taumatina, sorbitol, xarope de sorbitol, D-sorbitina, manitol, isomanitol, maltitol, xarope de maltitol, lactitol, xilitol e eritritol.

No estudo com camundongos conduzido por Suez et al., (2014), os pesquisadores suplementaram sacarina em água em uma concentração de 0,1 mg/mL, o equivalente ao limite de ingestão diária aceitável estabelecido pela JECFA (Comitê Conjunto de Especialistas FAO/OMS em Aditivos Alimentares), durante 11 semanas. Após o tempo transcorrido, os pesquisadores observaram um aumento do gênero *Bacteriodes* e a ordem *Clostridiales*, além da diminuição de *Lactobacillus reuteri* e uma sub-representação de *Bacteriodes vulgatus* e *Akkermansia muciniphila*. Além dessa alteração microbiana, os efeitos sob o organismo humano encontrado pelos pesquisadores foram alterações na resposta à tolerância a glicose.

Bian et al., (2017a) avaliaram os efeitos da sucralose em camundongos na concentração de 0,1 mg/mL/dia equivalente ao estabelecido pela FDA em relação a ingestão diária aceitável (5 mg/Kg/dia) em uma dieta padrão de roedores e água a *libitum*, durante 6 meses. No terceiro mês, os pesquisadores observaram que houve mudanças significativas em relação à microbiota intestinal dos animais nos seguintes gêneros bacterianos: *Turicibacter*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcus*, *Ruminococcaceae*, *Ruminococcus*, *Verrucomicrobiaceae*, *Akkermansia*, *Staphylococcaceae*, *Staphylococcus*, *Streptococcaceae*, *Streptococo*, *Dehalobacteriaceae*, *Dehalobactéria*, *Lachnospiraceae*, *Anaeróstipas*, *Lachnospiraceae* *Roseburia* e famílias *Clostridiaceae*, *Christensenellaceae*, *Peptostreptococcaceae*,

Erisipelotrichaceae e *Bacillales*. Os autores também observaram um aumento da síntese de óxido nítrico, podendo indicar um risco aumentado para inflamação através das mudanças na microbiota intestinal das cobaias.

Uebanso et al., (2017) testaram os efeitos de diferentes concentrações de acessulfame de potássio (40 a 200 mg/Kg/dia) em modelo animal com dois tipos de dieta, uma com alto teor de gordura e a outra controlada, após 18 semanas os pesquisadores observaram que tanto a dieta rica em gordura quanto a dieta controle e a suplementação de 200 mg/Kg/dia de acessulfame de potássio reduziu a abundância do filo *Bacteriodes* e o gênero *Barnesiella*. Enquanto a dieta rica em gordura mais a suplementação de 200 mg/Kg/dia de acessulfame de potássio aumentou a abundância do filo *Firmicutes* e o gênero *Prevotella*. No entanto, independente da dieta, a máxima concentração estudada de acessulfame de potássio aumentou duas espécies do gênero *Clostridium* e uma espécie do gênero *Faecalibaculum*, e diminuiu uma espécie do gênero *Barnesiella*, indicando um potencial gradual de modificação da microbiota intestinal.

Esses estudos corroboram com os mesmos achados de Zhang et al., (2018), onde vários estudos indicam a indução de disbiose e intolerância à glicose através da ingestão de adoçantes artificiais não calóricos por indivíduos saudáveis. Entretanto, para alguns edulcorantes como a sucralose, alguns estudos se divergem quanto aos resultados sobre a alteração da microbiota intestinal e seu efeito sobre a saúde das cobaias, devido principalmente a diferenças entre espécies animais utilizadas como modelo, pureza e dose do edulcorante, a dieta e os métodos usados para caracterizar a microbiota intestinal (UEBANSO et al., 2017).

Contudo, segundo Bueno-Hernández et al., (2019) os polióis utilizados como edulcorantes: xilitol, sorbitol, lactitol e isomalte apresentam efeitos prebióticos em estudos com humanos e camundongos, conferindo benefícios na microbiota gastrointestinal, em relação sua composição e/ou atividade. Sato et al., (2017) avaliaram os efeitos de xilitol, *in vitro*, e obtiveram um aumento significativo de espécies de *Anaerostipas* e maior produção de butirato, indicando um provável efeito prebiótico.

A Tabela 3 apresenta mais alguns estudos realizados *in vivo* e as alterações obtidas na microbiota intestinal após a administração de edulcorantes.

Tabela 3. Resumo de estudos que exploraram o efeito de edulcorantes sobre a microbiota intestinal.

Edulcorante	Tipo de modelo	IDA	Dose	Duração	Impacto sobre a microbiota intestinal	Alterações associadas à disbiose	Referência
Neotame	<i>In vivo</i> ratos	2 mg/kg/dia	0,75 mg/kg/dia	4 semanas	↓Em <i>Firmicutes fecais</i> : membros do <i>Ruminococcaceae</i> e <i>Lachnospiraceae</i> , como <i>Ruminococcus</i> , <i>Oscilospira</i> , <i>Dorea</i> e <i>Blautia</i> . ↑Em <i>Bacteroidetes fecais</i> .	Não foram avaliados.	Chi et al. (2018).
Acessulfame de potássio	<i>In vivo</i> ratos (machos e fêmeas)	15 mg/kg/dia	37,5 mg/kg/dia	4 semanas	Machos: ↑em <i>Bacteroides fecais</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Sutterella</i> e <i>Anaerostipos</i> Fêmeas: ↓ em <i>Oxalobacteraceae fecal</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> e <i>Ruminococcaceae</i> . ↑em <i>Mucispirillum fecal</i> .	↑Peso.	Bian et al. (2017b).
Sacarina	<i>In vivo</i> camundongos	5 mg/kg/dia	27–65 mg/kg/dia	3 meses e 6 meses	3 meses: ↑em <i>Corynebacterium fecal</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Oscilospira</i> , <i>Jeotgalicoccus</i> e <i>Sporosarcina</i> ↓Em <i>Ruminococcus fecal</i> e <i>Anaerostipos</i> 6 meses: ↑em <i>Turicibacter fecal</i> , <i>Roseburia</i> e <i>Corynebacterium</i> ↓Em <i>Dorea fecal</i> , <i>Adlercreutzia</i> e <i>Ruminococcus</i> .	↑A expressão de óxido nítrico sintases pró-inflamatórias.	Bian et al. (2017c).
Sucralose	<i>In vivo</i> ratos	15 mg/kg/dia	1,5-15 mg/kg/dia	8 semanas	Abundância de <i>Clostridium XIVa</i> nas fezes diminuiu.	Não houve alteração de peso.	Uebanso et al. (2017).
Aspartame	<i>In vivo</i> camundongos	40 mg/kg/dia	1333 mg/kg/dia	11 semanas	Nenhum relatório sobre a microbiota intestinal de camundongos. ↑Resposta glicêmica.	↑Resposta glicêmica.	Suez et al. (2014).

IDA= Ingestão diária aceitável recomendada pelo Comitê Conjunto de Especialistas FAO/OMS em Aditivos Alimentares (JECFA).

Microbiota intestinal e o consumo de emulsificantes

Os emulsificantes são utilizados em alimentos processados para formar emulsões em alimentos que possuem água e óleo em sua formulação, evitando que estes componentes se separem no produto acabado (PALLISTER; SPECTOR, 2016). Segundo Chassaing et al., (2015), o intestino é protegido pela sua microbiota através de estruturas multicamadas de muco que recobrem a superfície intestinal, permitindo uma distância segura entre as bactérias da microbiota intestinal e as células epiteliais que revestem o intestino. No entanto, os emulsificantes conseguem romper essas interações mucobacterianas podendo provocar, principalmente, doença inflamatória intestinal.

Dentro da categoria dos emulsificantes encontram-se os hidrocolóides dietéticos, como pectina, goma guar, goma arábica, carragena, goma xantana, carboximetilcelulose (CMC) e amido modificado, que

compõem uma das categorias com uma ampla gama de aplicações, incluindo função estabilizante ou espessante, dependendo do tipo de alimento a ser adicionado (TAN; NIE, 2021). Os emulsificantes adicionados em alimentos melhoram a textura e o sabor, além de aumentar a estabilidade do produto e estender o prazo de validade (CAO et al., 2020).

Segundo Zhang et al., (2018), os emulsificantes são compostos muito utilizados em uma gama de alimentos e podem induzir ganho de peso e distúrbios metabólicos em camundongos, através da alteração da microbiota intestinal e destruição da barreira intestinal natural. Abiega-Franyutti e Freyre-Fonseca (2021) também relataram que os emulsificantes causam disbiose no TGI através da redução de *Bacteroides* e *Verrucomicrobia*; aumento das espécies bacterianas *Ruminococcus gnavus*, *Burkholderia*, *Veillonella*, *Anaeroplasma*, *Proteobacteria* e *Clostridium*.

Corroborando com o estudo de Chassaing et al.,

(2015), os pesquisadores administraram em camundongos dois tipos de emulsificantes, carboximetilcelulose (CMC) e polissorbato 80, através da água de beber dos animais, em uma concentração de 1% v/v por 12 semanas, e observaram que ambos os emulsificantes induziram inflamação intestinal de baixo grau, colite, ganho de peso e distúrbios metabólicos nas cobaias. Em relação às alterações na microbiota intestinal, os autores observaram que houve um aumento da concentração de microorganismos do filo *Proteobacteria* e uma diminuição de concentração do filo *Verrucomicrobia*, especialmente, *Akkermansia muciniphila*.

Borsani et al., (2021) afirmam que estudos conduzidos em camundongos demonstraram que os aditivos alimentares, como a carragena, induz inflamação intestinal em roedores e altera significativamente a composição da microbiota intestinal. Desta forma, os emulsificantes dietéticos induzem um aumento lento, mas persistente, da microbiota. Além da expressão de moléculas pró-inflamatórias.

O mesmo foi observado por Viennois et al., (2017), onde os pesquisadores demonstraram, em modelo animal, a indução de câncer de colorretal através do aumento da inflamação intestinal promovida pela ingestão

de carboximetilcelulose (CMC) e polissorbato-80 (P-80). Foi administrado CMC ou P-80 em camundongos por 13 semanas e os pesquisadores observaram que a microbiota intestinal dos animais foi alterada, diminuindo a concentração de *Proteobacteria* e *Firmicutes*, enquanto o filo *Bacteroidetes* aumentou. Com a mudança da composição microbiana, o marcador de inflamação intestinal foi aumentado.

Entretanto, de acordo com Tan e Nie, (2021), os hidrocolóides dietéticos podem ser consumidos, de acordo com uma dieta personalizada, para reconstruir a microbiota intestinal através da produção de metabólitos benéficos que terão alvo uma disfunção fisiológica específica, que podem abranger distúrbios no intestino, fígado, coração, ossos, sistema nervoso central, síndrome metabólica e câncer. Contudo, os mecanismos que explicam a relação da microbiota intestinal dos indivíduos através da ingestão de hidrocolóides funcionais requerem mais investigação.

A Tabela 4 apresenta mais alguns estudos realizados com emulsificantes e a sua administração em animais ou em modelos *in vitro* e as alterações obtidas na microbiota intestinal.

Tabela 4. Resumo de estudos que exploraram o efeito de emulsificantes sobre a microbiota intestinal.

Emulsificante	Tipo de modelo	IDA	Dose	Duração	Impacto sobre a microbiota intestinal	Alterações associadas à disbiose	Referência
Carragena	<i>In vivo</i> camundongos com colite induzida	NE	5%	6 semanas	↑ <i>A. finegoldii</i> e <i>B. acidifaciens</i>	Inflamação intestinal agravada em camundongos com colite.	Mi et al. (2020).
CMC	<i>In vitro</i>	NE	1%	13 dias	↓ em <i>Bacteroidaceae</i> ↑ em <i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Proteobacteria</i>	↑ a expressão do gene da flagelina pró-inflamatória.	Chassaing et al. (2017).
CMC	<i>In vivo</i> ratos	NE	1%	13 semanas	Após 9 semanas, ↑ em <i>Bacteroidetes</i> e ↓ em <i>Clostridia</i> e <i>Firmicutes</i> como os <i>Lactotacillus</i> .	↑ a expressão do gene da flagelina pró-inflamatória e lipopolissacarídeo pró-inflamatório. Indução de câncer associado à colite.	Viennois et al. (2017).
Polissorbato 80	<i>In vivo</i> ratos	25m g/kg/dia	1%	13 semanas	Após 9 semanas, ↑ em <i>Bacteroidetes</i> e ↓ em <i>Clostridia</i> e <i>Firmicutes</i> como os <i>Lactotacillus</i> .	Semelhante ao CMC, o P80 ↑ a expressão do gene da flagelina pró-inflamatória e lipopolissacarídeo pró-inflamatório. Indução de câncer associado à colite.	Viennois et al. (2017).
Polissorbato 80	<i>In vivo</i> camundongos	25m g/kg/dia	1% por kg	4 semanas	↓ em <i>Bacteroides fecalis</i> ↑ em <i>Salmonella</i> spp <i>fecal</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> e <i>Porphyromonadaceae</i> .	↓ expressão do gene mucina-2 (agente protetor de mucosas). ↑ lipopolissacarídeo pró-inflamatório e flagelina pró-inflamatória.	Singh; Ishikawa (2016).

IDA= Ingestão diária aceitável recomendada pelo Comitê Conjunto de Especialistas FAO/OMS em Aditivos Alimentares (JECFA); NE= não especificada.

CONCLUSÃO

Sabe-se da importância do uso de aditivos alimentares para a garantia da segurança alimentar e a segurança de alimentos no mundo. No entanto, a literatura científica consultada indicou uma alta correlação entre a ação de aditivos alimentares, como conservantes, edulcorantes, corantes e emulsificantes, em estudos *in vitro* e *in vivo*, com a modulação da microbiota intestinal.

Para a categoria dos conservantes, foi observado apenas alterações na microbiota intestinal e os estudos analisados não avaliaram os possíveis efeitos na saúde. Já para a categoria dos corantes, foi observado além da alteração microbiana, inflamação e redução na concentração de ácidos graxos de cadeia curta em animais.

Em relação à categoria dos edulcorantes, além da alteração microbiana, foram observados aumento de proteínas pró-inflamatórias; aumento de peso e um acréscimo na resposta glicêmica de animais. Já na categoria dos emulsificantes, foram observados, além da disbiose, uma maior resposta inflamatória e uma possível correlação com câncer colorretal em animais.

Entretanto, a maioria dos estudos encontrados foram realizados em modelos *in vivo* ou modelos *in vitro*. Considerando a importância do tema para a saúde e

longevidade humana, mais estudos precisam ser realizados, principalmente com humanos.

Outro ponto importante observado nesta revisão foi que muitos dos estudos encontrados na literatura científica analisaram o efeito de um aditivo alimentar isoladamente. Contudo, em alimentos é comum utilizar aditivos alimentares combinados em alimentos processados. Desta forma, mais estudos são necessários para analisar os efeitos combinados de diversos aditivos sobre a microbiota intestinal e sua influência na saúde.

Logo, é prudente priorizar uma alimentação baseada em alimentos *in natura* e minimamente processados, limitar os alimentos processados e evitar os ultraprocessados, no sentido de reduzir a ingestão de aditivos alimentares sintéticos. Essas orientações são a base do Guia Alimentar para a População Brasileira. As realizações de novas pesquisas são necessárias para proporcionar base científica para a reavaliação da IDA de muitos aditivos, visando minimizar os impactos sobre a microbiota intestinal e de muitas doenças relacionadas.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Alfenas e à Faculdade de Nutrição.

REFERÊNCIAS

ABIEGA-FRANYUTTI, Pilar; FREYRE-FONSECA, Veronica. Chronic consumption of food-additives lead to changes via microbiota gut-brain axis. *Toxicology*, v. 464, p. 153001, 2021.

ALBUQUERQUE, Miriane Vieira; DOS SANTOS, Silvânio Araújo; CERQUEIRA, Nely Targino do Valle; DA SILVA, José Altavânio. Educação Alimentar: Uma Proposta de Redução do Consumo de Aditivos Alimentares. *Sociedade Brasileira de Química*, v. 34, n. 02, p. 51–57, 2012.

AGANS, Richard T. *et al.* Titanium dioxide nanoparticles elicit lower direct inhibitory effect on human gut microbiota than silver nanoparticles. *Toxicology*, v. 172, n. 2, p. 411–416, 2019.

BIAN, Xiaoming; CHI, Liang; *et al.* Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Frontiers in Physiology*, v. 8, p. 1–13, 2017a.

BIAN, Xiaoming; TU, Pengcheng; *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.

BIAN, Xiaoming; CHI, Liang; *et al.* The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLOS ONE*, v. 12, n. 6, p. 1–16, 2017b.

BORSANI, Barbara *et al.* The role of carrageenan in inflammatory bowel diseases and allergic reactions: Where do we stand? *Nutrients*, v. 13, n. 10, p. 1–13, 2021.

- BRASIL. Portaria nº 540, de 27 de outubro de 1997. Aprova o Regulamento Técnico: Aditivos Alimentares - definições, classificação e emprego. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 28 de outubro de 1997.
- BRASIL. Resolução RDC n.º 18, de 24 de março de 2008. Dispõe sobre o "Regulamento Técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos". Brasília, DF: Diário Oficial da União; Poder Executivo, 24 de março de 2008.
- BU, Jin; WANG, Zhaohui. Cross-talk between gut microbiota and heart via the routes of metabolite and immunity. *Gastroenterology Research and Practice*, v. 2018, p. 1–8, 2018.
- BUENO-HERNÁNDEZ, N. *et al.* Review of the scientific evidence and technical opinion on noncaloric sweetener consumption in gastrointestinal diseases. *Revista de Gastroenterologia de Mexico*, v. 84, n. 4, p. 492–510, 2019.
- CAO, Xiaoqiong *et al.* Foodborne titanium dioxide nanoparticles induce stronger adverse effects in obese mice than non-obese mice: gut microbiota dysbiosis, colonic inflammation, and proteome alterations. *Small*, v. 2001858, p. 1–16, 2020.
- CAO, Yu *et al.* Impact of food additives on the composition and function of gut microbiota: A review. *Trends in Food Science and Technology*, v. 99, p. 295–310, 2020.
- CHASSAING, Benoit *et al.* Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*, v. 66, n. 8, p. 1414–1427, 2017.
- CHASSAING, Benoit *et al.* Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, v. 519, n. 7541, p. 92–96, 2015.
- CHI, Liang *et al.* Effects of the artificial sweetener neotame on the gut microbiome and fecal metabolites in mice. *Molecules*, v. 23, n. 2, p. 1–11, 2018.
- DORIER, Marie *et al.* Continuous in vitro exposure of intestinal epithelial cells to E171 food additive causes oxidative stress, inducing oxidation of DNA bases but no endoplasmic reticulum stress. *Nanotoxicology*, v. 11, n. 6, p. 751–761, 2017.
- GEVERS, Dirk *et al.* The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host and Microbe*, v. 15, n. 3, p. 382–392, 2014.
- GUARNER, Francisco; MALAGELADA, Juan-R. Gut flora in health and disease. *Lancet*, v. 361, p. 1831, 2003.
- GUO, Zhongyuan *et al.* Titanium dioxide nanoparticle ingestion alters nutrient absorption in an in vitro model of the small intestine. *NanoImpact*, v. 5, p. 70–82, 2017.
- HAQ, Reem Abdel *et al.* Microbiome – microglia connections via the gut – brain axis. *Journal of Experimental Medicine*, v. 216, n. 1, p. 41–59, 2018.
- HE, Zhengxiang *et al.* Food colorants metabolized by commensal bacteria promote colitis in mice with dysregulated expression of interleukin-23. *Cell Metabolism*, v. 33, p. 1–14, 2021.
- HRNCIROVA, Lucia; MACHOVA, Vladimira; *et al.* Food preservatives induce proteobacteria dysbiosis in human-microbiota associated Nod2 - deficient mice. *Microorganisms*, v. 7, n. 2, p. 2–15, 2019.
- HRNCIROVA, Lucia; HUDCOVIC, Tomas; *et al.* Human gut microbes are susceptible to antimicrobial food additives in vitro. *Folia Microbiologica*, v. 64, p. 497–508, 2019.
- IRWIN, Sally V. *et al.* Sulfites inhibit the growth of four species of beneficial gut bacteria at concentrations regarded as safe for food. *PLOS ONE*, v. 12, n. 10, p. 1–14, 2017.
- JABEEN, Hafiza Sumara *et al.* Genotoxicity assessment of amaranth and allura red using *Saccharomyces cerevisiae*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 90, p. 22–26, 2013.
- JIE, Zhuye *et al.* The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications*, v. 8, n. 1, p. 1–11, 2017.
- JUUL, Filippa; VAIDEAN, Georgeta; PAREKH, Niyati. Ultra-processed foods and cardiovascular diseases: Potential mechanisms of action. *Advances in Nutrition*, v. 12, p. 1673–1680, 2021.

- KOSTIC, Aleksandar D.; XAVIER, Ramnik J.; GEVERS, Dirk. The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead. *Gastroenterology*, v. 146, n. 6, p. 1489–1499, 2014.
- LAUDISI, Federica; STOLFI, Carmine; MONTELEONE, Giovanni. Impact of food additives on gut homeostasis. *Nutrients*, v. 11, p. 1–12, 2019.
- LAUKOVÁ, Andrea *et al.* Beneficial effect of lantibiotic nisin in rabbit husbandry. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, v. 6, n. 1, p. 41–46, 2014.
- LIU, Caiguang *et al.* Food additives associated with gut microbiota alterations in inflammatory bowel disease: Friends or enemies? *Nutrients*, v. 14, n. 15, p. 1–36, 2022.
- ŁOŚ-RYCHARSKA, Ewa *et al.* A combined analysis of gut and skin microbiota in infants with food allergy and atopic dermatitis: A pilot study. *Nutrients*, v. 13, n. 5, p. 1682–1702, 2021.
- MI, Ye *et al.* Native κ -carrageenan induced-colitis is related to host intestinal microecology. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 147, p. 284–294, 2020.
- NAGPAL, Ravinder; INDUGU, Nagaraju; SINGH, Prashant. Distinct gut microbiota signatures in mice treated with commonly used food preservatives. *Microorganisms*, v. 9, n. 11, p. 2–10, 2021.
- NI, Qingrong *et al.* Gut microbial dysbiosis and plasma metabolic profile in individuals with vitiligo. *Frontiers in Microbiology*, v. 11, p. 1–13, 2020.
- NOVA, Esther; GÓMEZ-MARTINEZ, Sonia; GONZÁLEZ-SOLTERO, Rocio. The influence of dietary factors on the gut microbiota. *Microorganisms*, v. 10, n. 7, p. 1–12, 2022.
- PALLISTER, Tess; SPECTOR, Tim D. Food: a new form of personalised (gut microbiome) medicine for chronic diseases? *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 109, n. 9, p. 331–336, 2016.
- PINGET, Gabriela *et al.* Impact of the food additive titanium dioxide (E171) on gut microbiota-host interaction. *Frontiers in Nutrition*, v. 6, p. 1–13, 2019.
- POLIC, Ives Ivusic. *Evaluation of the impact of azo dyes on the metabolism of stabilized fecal communities and in vitro cell culture*. 2018. 124 f. University of Guelph, 2018.
- RAOUL, Pauline *et al.* Food additives, a key environmental factor in the development of IBD through gut dysbiosis. *Microorganisms*, v. 10, n. 1, p. 1–29, 2022.
- RINNINELLA, Emanuele *et al.* Food additives, gut microbiota, and irritable bowel syndrome: A hidden track. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 23, p. 1–15, 2020.
- RINNINELLA, Emanuele *et al.* Impact of food additive titanium dioxide on gut microbiota composition, microbiota associated functions, and gut barrier: A systematic review of in vivo animal studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 4, p. 1–21, 2021.
- ROCA-SAAVEDRA, Paula *et al.* Food additives, contaminants and other minor components: Effects on human gut microbiota—a review. *Journal of Physiology and Biochemistry*, v. 74, n. 1, p. 69–83, 2018.
- SATO, Tadashi *et al.* Prebiotic potential of L-sorbose and xylitol in promoting the growth and metabolic activity of specific butyrate-producing bacteria in human fecal culture. *FEMS Microbiology Ecology*, v. 93, n. 1, p. 1–10, 2017.
- SCHER, Jose U *et al.* Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*, v. 2, p. 1–20, 2013.
- SINGH, Rasnik K. *et al.* Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, v. 15, p. 1–17, 2017.
- SINGH, Ratnesh Kumar; ISHIKAWA, Seiichi. Food additive P-80 impacts mouse gut microbiota promoting intestinal inflammation, obesity and liver dysfunction. *SOJ Microbiology & Infectious Diseases*, v. 4, n. 1, p. 01–10, 2016.
- SUEZ, Jotham *et al.* Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, v. 514, n. 7521, p. 181–186, 2014.
- TAN, Huizi; NIE, Shaoping. Functional hydrocolloids,

gut microbiota and health: Picking food additives for personalized nutrition. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 45, n. 4, p. 1–18, 2021.

TILG, Herbert *et al.* The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, n. 1, p. 40–54, 2020.

TSIAOUSSIS, John *et al.* Effects of single and combined toxic exposures on the gut microbiome: Current knowledge and future directions. *Toxicology Letters*, v. 312, p. 72–97, 2019.

UEBANSO, Takashi *et al.* Effects of low-dose non-caloric sweetener consumption on gut microbiota in mice. *Nutrients*, v. 9, n. 6, p. 560, 2017.

VIENNOIS, Emilie *et al.* Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis. *Cancer Research*, v. 27, n. 1, p. 27–40, 2017.

WU, Limin *et al.* Impacts of an azo food dye tartrazine uptake on intestinal barrier, oxidative stress, inflammatory response and intestinal microbiome in crucian carp (*Carassius auratus*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 223, p. 112551, 2021.

ZHANG, Na; JU, Zhongjie; ZUO, Tao. Time for food: The impact of diet on gut microbiota and human health. *Nutrition*, v. 51–52, p. 80–85, 2018.