

REPERCUSSÕES DO USO DE ADOÇANTES NA MICROBIOTA INTESTINAL: UMA SÍNTSEDE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS

REPERCUSSIONS OF THE USE OF SWEETENERS ON THE INTESTINAL MICROBIOTA: A SYNTHESIS OF PRE-CLINICAL AND CLINICAL STUDIES

DOI: 10.16891/2317-434X.v13.e3.a2025.id2016

Recebido em: 30.06.2024 | Aceito em: 02.09.2024

Jussilene Alves Amorim^a, Mariane Próspero Alves^a, Juliany Sales Ramos Machado^a, Joyce Lopes Macedo^{a*}, Karoline de Macêdo Gonçalves Frota^a, Maria do Carmo de Carvalho e Martins^a

Universidade Federal do Piauí – UFPI, Teresina – PI, Brasil^a
***E-mail: joycelopes385@gmail.com**

RESUMO

Introdução: Os edulcorantes são substâncias naturais ou artificiais adicionadas aos alimentos em substituição ao açúcar, proporcionando um sabor doce intenso, com adição de poucas ou nenhuma caloria. Seu uso, dentro dos limites diários, parece seguro, entretanto, pouco se sabe acerca das reais repercussões para a saúde advindas da utilização dessas substâncias em quantidades excessivas e, em longo prazo e, de modo especial, repercussões relacionadas à microbiota intestinal (MI). **Objetivo:** Identificar as repercussões do uso de adoçantes na MI. **Métodos:** Trata-se de revisão integrativa baseada em evidências de 9 artigos elegíveis, selecionados após leitura e análise de trabalhos localizados nas bases de Web of Science, PubMed e Scopus. Foram incluídos artigos originais de estudos experimentais e ensaios clínicos, publicados nos idiomas inglês e português entre 2013 e 2023, que abordaram a utilização de edulcorantes, com base na questão norteadora do presente estudo. **Resultados:** Foram analisados os efeitos de 8 tipos de adoçantes, os quais foram utilizados em diferentes doses em estudos realizados com animais e humanos. O período de exposição variou de uma a 16 semanas. No conjunto de estudos incluídos nesta revisão foram utilizados um total de 284 ratos, 81 camundongos e 99 humanos, os quais passaram por diferentes períodos de exposição a adoçantes. **Conclusão:** A exposição a edulcorantes tem potencial de alterar a composição da microbiota em camundongos e ratos, com possível relação com a glicose e dos lipídios, e ainda com a inflamação de baixo grau. Porém, é necessário ampliar as investigações na população humana acerca desses achados.

Palavras-chave: Edulcorantes; Microbioma Gastrointestinal; Repercussões à saúde.

ABSTRACT

Introduction: Sweeteners are natural or artificial substances added to food to replace sugar, providing an intense sweet taste, with few or no calories added. Their use, within daily limits, seems safe, however, little is known about the real health repercussions of using these substances in excessive quantities and, in the long term, especially repercussions related to the intestinal microbiota (IM). **Objective:** To identify the repercussions of the use of sweeteners on the IM. **Methods:** This is an integrative evidence-based review of 9 eligible articles, selected after reading and analyzing papers located on the Web of Science, PubMed and Scopus databases. Original articles from experimental studies and clinical trials published in English and Portuguese between 2013 and 2023 were included. That addressed the use of sweeteners, based on the guiding question of this study, were included. **Results:** The effects of 8 types of sweeteners were analyzed, which were used in different doses in animal and human studies. The exposure period ranged from one to 16 weeks. In the set of studies included in this review, a total of 284 rats, 81 mice and 99 humans were used, which underwent different periods of exposure to sweeteners. **Conclusion:** Exposure to sweeteners has the potential to alter the composition of the microbiota in mice and rats, with a possible relationship with glucose and lipids, as well as with low-grade inflammation. However, further research is needed into these findings in the human population.

Keywords: Artificial sweetener; intestinal microbiota; Health repercussions.

INTRODUÇÃO

Os edulcorantes são substâncias conhecidas popularmente como adoçantes e são adicionadas aos alimentos em substituição ao açúcar, proporcionando um sabor doce intenso, com adição de poucas ou nenhuma caloria ao produto, sendo amplamente utilizados tanto para uso doméstico quanto industrial. Os adoçantes tornaram-se parte inseparável de muitas culturas alimentares, possuindo ainda um papel importante na indústria de alimentos, uma vez que podem ser utilizados como conservantes, agentes de volume, texturizantes, dispersantes e estabilizantes (CAROCHO; MORALES; FERREIRA, 2017; ARSHAD *et al.*, 2022).

Os adoçantes ganharam popularidade não apenas entre indivíduos com diabetes mellitus, mas também entre a população em geral, sobretudo devido ao desejo crescente de reduzir a ingestão de açúcares adicionados e calorias (GARDENER, 2012). O aumento do consumo de adoçantes reflete mudanças nos padrões alimentares globais, com mais pessoas optando por produtos com baixo teor de açúcar ou alternativas sem açúcar. Contudo, é importante considerar seus efeitos em longo prazo para a saúde, uma vez que o impacto dos adoçantes pode depender da substância específica e do perfil de saúde do indivíduo (SYLVESTSIK *et al.*, 2017; LOHNER; TOEWS; MEERPOHL, 2017).

Em virtude do baixo valor energético dos adoçantes, houve procura crescente desses produtos por pessoas que buscam emagrecimento ou manutenção do peso corporal. Em razão do aumento da demanda por produtos ligados à estética física, os produtos dietéticos *light* conquistaram o público e ganharam mais espaço nas prateleiras dos supermercados, sendo observado um aumento expressivo no número de edulcorantes disponíveis, gerando uma demanda por regulamentação mais rigorosa e análises contínuas sobre sua segurança (NICOLUCI; TAKEHARA; BRAGOTTO, 2022; RUIZ-OJEDA *et al.*, 2019).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão que regulamenta a liberação de edulcorantes para uso, e na lista de substâncias cuja utilização está autorizada constam 16 edulcorantes, que abrangem substâncias de baixa e de alta intensidade. Entre os edulcorantes de alta intensidade estão: acessulfame de potássio; aspartame; ácido

cyclâmico e seus sais de cálcio, potássio e sódio; advantame; glicosídeos de esteviol; sacarina e seus sais de cálcio, potássio e sódio; sucralose; taumatinha; e neutame. Já os de baixa intensidade incluem: maltitol; isomaltitol; lactitol; xilitol; eritritol; sorbitol; e manitol (BRASIL, 2008).

Quanto a Ingestão Diária Aceitável (IDA) para os diversos adoçantes, O Comitê Conjunto de Especialistas em Aditivos Alimentares (JECFA) estabeleceu como limites para o consumo seguro ao longo da vida sem riscos à saúde para alguns adoçantes os seguintes valores de IDA: Aspartame - 0 a 40 mg/kg/dia; Neotame - 0 a 2 mg/kg/dia; Estevia - 0 a 4 mg/kg/dia; Sucralose - 0 a 15 mg/kg/dia; e Sacarina - 0 a 5 mg/kg/dia (JECFA, 2003).

Apesar desses produtos serem importantes para as pessoas que deles necessitam, o uso excessivo de edulcorantes é pauta de vários debates acerca de seu impacto na saúde dos consumidores. Nesse sentido, houve uma recente recomendação da *World Health Organization* (WHO) de que os adoçantes não açucarados não sejam utilizados como método de controle de peso corporal ou para redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis por crianças, adultos, idosos, gestantes e lactentes, à exceção de indivíduos com diabetes mellitus (WHO, 2023).

Ademais, são discutidos efeitos positivos e discretos na perda de peso e sua potencial ação na longevidade. Paralelamente, tem sido apontado aumento do risco de obesidade, diabetes mellitus, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e problemas na microbiota intestinal relacionados ao uso de adoçantes. Entretanto, pouco se sabe acerca das reais repercussões da utilização dessas substâncias em quantidades inadequadas e em longo prazo e, de modo especial, sobre a microbiota intestinal (SYLVESTSKY *et al.*, 2017; TOEWS *et al.*, 2019; NADOLSKY, 2021; SWITHERS, 2013; PEPINO, 2015; ROMO-ROMO *et al.*, 2018).

Vale ressaltar que a microbiota intestinal desempenha um papel importante na regulação dos processos fisiológicos do organismo e no desenvolvimento e funcionamento do sistema imune, e que envolve efeito modulador na digestão. A disbiose intestinal induzida por fatores ambientais do microbioma intestinal está associada a muitas doenças, principalmente a obesidade, a doença inflamatória intestinal (DII) e o diabetes tipo 2. Nos últimos anos, a influência de

adoçantes artificiais no microbioma intestinal levantou preocupações, haja vista que muitos tipos de adoçantes artificiais podem perturbar a composição da microbiota intestinal e afetar a saúde do hospedeiro (JIMÉNEZ *et al.*, 2020; PAIVA; GOMES; MOTA, 2020).

Embora alguns estudos destaqueem que o uso dos edulcorantes, dentro dos limites diários, é seguro, ainda existem muitas contradições acerca do assunto, principalmente no que diz respeito a sua utilização por pessoas saudáveis, sem indicação por médico ou nutricionista. Essas pessoas utilizam adoçantes sem muito critério, por iniciativa própria, visando apenas a vaidade e não suas necessidades biológicas, pautando-se apenas em indicações aleatórias ou levando em conta somente a praticidade do uso (TOEWS *et al.*, 2019; CAROCHO; MORALES; FERREIRA, 2017; ARSHAD *et al.*, 2022).

Apesar da discussão acerca do impacto do uso de edulcorantes na saúde, ainda existem muitas lacunas nas evidências relacionadas aos efeitos diretos na microbiota intestinal. Neste contexto, este estudo visa identificar as repercussões do uso de adoçantes na microbiota intestinal com base em evidências de estudos em animais e ensaios

clínicos, buscando compreender melhor as repercussões dessas substâncias na saúde intestinal.

METODOLOGIA

O estudo consiste em uma revisão integrativa visando responder a seguinte pergunta norteadora: Quais os efeitos da utilização de edulcorantes na microbiota intestinal? A revisão foi executada em seis etapas, sendo elas: 1) identificação do tema abordado e seleção da pergunta norteadora através da estratégia PECO (P: população/problema; E: exposição; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome), conforme quadro 01; 2) busca de trabalhos em bases de dados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão; 3) avaliação e definição das informações extraídas dos estudos; 4) interpretação dos resultados obtidos a partir de análise crítica; 5) síntese dos resultados; e 6) apresentação da revisão por meio de uma síntese do conhecimento (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; SOUSA *et al.*, 2017).

Quadro 1. Estratégia PECO utilizada para elaboração da pergunta norteadora deste trabalho.

P	Humanos, ratos e camundongos
E	Adoçantes
C	Placebo ou sem uso de comparador
O	Alterações na microbiota intestinal

A busca de artigos foi realizada no período de maio a outubro de 2023 nas bases de dados: *Web of Science*, *US National Library of Medicine (PUBMED)* e *Scopus*. Para isso foram utilizados os descritores “adoçante artificial”, “microbiota intestinal”, “ratos”, “camundongos” e “humanos”. Esses termos foram localizados no *Medical Subject Headings (MeSH)* e, para a busca nas bases de dados foram utilizadas as seguintes combinações dos descritores em inglês com os booleanos AND e OR: *artificial sweeteners AND Gastrointestinal Microbiome AND (rats OR mice OR human)*.

Foram considerados critérios de inclusão: trabalhos originais de estudos experimentais pré-clínicos e de ensaios clínicos (controlados ou não) que avaliaram o efeito de algum tipo de adoçante, independente de dose e tempo de exposição, publicados entre 2013 e 2023, nos idiomas inglês ou português. Os critérios de exclusão

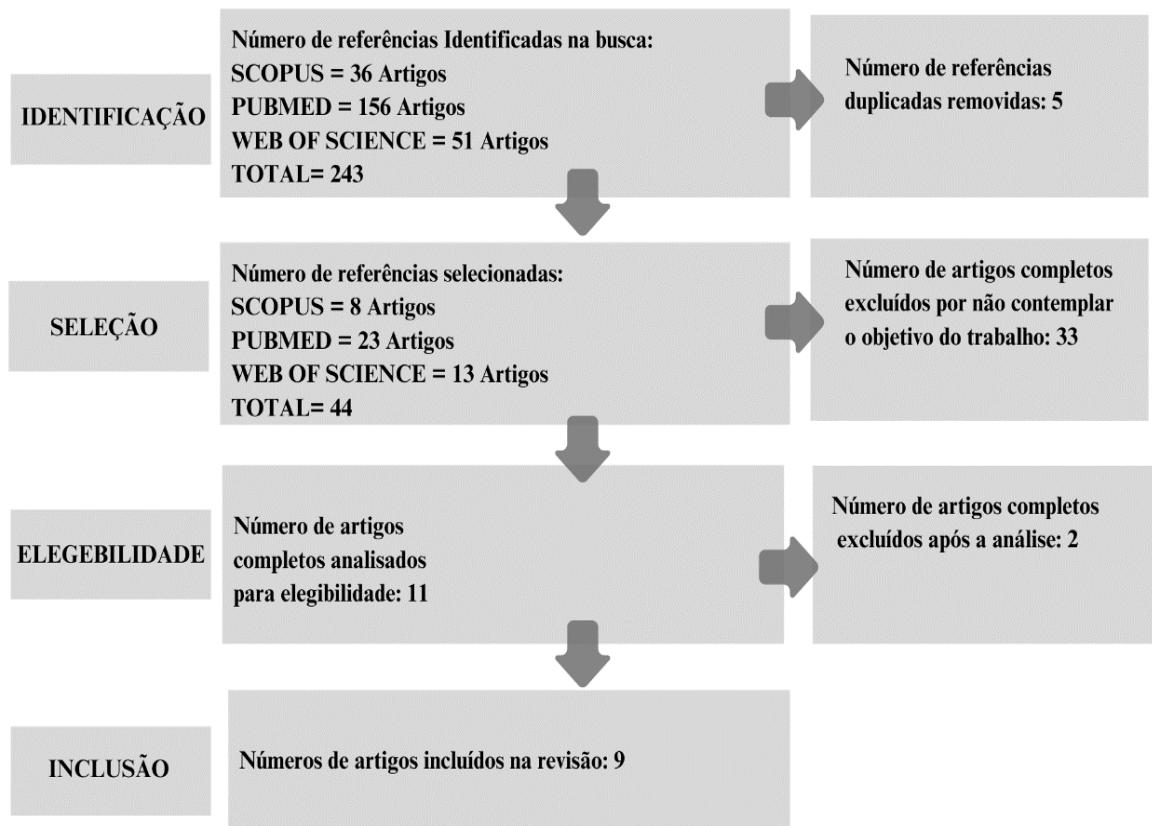
foram: artigos de revisão; artigos não disponíveis na íntegra para leitura do texto completo, aqueles duplicados nas bases de dados, bem como artigos que não especificavam a dose, o tempo de exposição, a via de administração, ou o tipo de adoçante utilizado.

Após a realização das buscas foram localizados 243 artigos, seguida de identificação dos estudos mais relevantes para leitura. Sequencialmente, foi realizada a leitura dos títulos na etapa de identificação, em que foram incluídos 44 artigos, com posterior seleção mediante a leitura de todos os resumos, resultando na inclusão de 11 artigos. Por fim, para elegibilidade, foi feita leitura na íntegra dos artigos considerados adequados para este estudo. Após a análise crítica, foram selecionados 9 artigos para compor esta revisão, conforme pode ser visto no fluxograma apresentado na Figura 1.

Após o processo de seleção dos trabalhos, os dados foram organizados no Quadro 2, e foi feita a síntese

discursiva do conteúdo abordando os principais resultados apontados nos trabalhos incluídos neste estudo.

Figura 01. Fluxograma de seleção de artigos.



RESULTADOS

Os trabalhos incluídos neste estudo analisaram os efeitos de 8 tipos diferentes de adoçantes (aspartame, xilitol, neotame, estévia, sacarose, sucralose, sacarina e acessulfame), os quais foram utilizados em diferentes doses, em pesquisa com animais e humanos. O período de exposição variou entre os estudos, sendo o tempo mínimo de uma semana e o tempo máximo de exposição de 16 semanas.

Acerca dos tipos de estudos, foram selecionados três estudos experimentais realizados com ratos, dois

estudos experimentais com camundongos, e dois ensaios clínicos com humanos, além de um artigo em que foi realizado tanto ensaio clínico em humanos quanto um experimento utilizando camundongos.

No conjunto de artigos selecionados para compor esta revisão foram utilizados um total de 284 ratos, 81 camundongos e 99 humanos, os quais passaram por diferentes períodos de exposição a adoçantes, e passaram por análises antes e após a exposição para determinar os desfechos relacionados à alteração da microbiota intestinal. Os dados gerais dos artigos foram sintetizados e organizados no quadro 2.

Quadro 2. Síntese dos estudos incluídos na revisão.

Autor/ Ano	Título	Adoçante utilizado	Grupos e tempo de tratamento	Desfecho na microbiota intestinal
Palmnas <i>et al.</i> (2014)	O consumo de aspartame em baixas doses afeta diferencialmente as interações metabólicas da microbiota intestinal e do hospedeiro no rato obeso induzido por dieta	Aspartame	Grupo controle: água e ração hipolipídica padrão Grupo água e ração hiperlipídica Grupo aspartame e ração hipolipídica padrão Grupo aspartame e ração hiperlipídica (n=10-12). Duração do tratamento: 8 semanas Amostra: 10-12 animais/grupo	Alteração em <i>Clostridium leptum</i> maior nos grupos expostos ao aspartame. Bactérias totais enterobactericeae e <i>Roseburia</i> spp. mais abundantes nos grupos expostos ao aspartame.
Uebanso <i>et al.</i> (2017)	Efeitos do consumo de xilitol na microbiota intestinal e metabolismo lipídico em camundongos	Xilitol	Experimento 1 Grupo controle: água destilada (n = 5); Grupo xilitol 40 mg/kg/dia (n = 5); Grupo xilitol 200 mg/kg/dia (n = 5). Experimento 2 Grupo dieta hiperlipídica e água destilada (n = 5). Grupo dieta hiperlipídica e xilitol 200 mg/kg/dia (n = 6). Duração do tratamento: 16 semanas.	Quantidade relativa de bactérias fecais totais aumentou nos camundongos que receberam xilitol 200 mg/kg, com ou sem dieta hiperlipídica. <i>Bacteroides</i> foram reduzidos em camundongos que receberam xilitol 200 mg/kg Aumento do filo <i>Firmicutes</i> , gênero <i>Prevotella</i> no grupo dieta hiperlipídica combinada com xilitol 40 mg/kg Consumo contínuo de 40 ou 200 mg/kg de xilitol induziu diferentes populações de bactérias fecais
Chi <i>et al.</i> (2018)	Efeitos do adoçante artificial Neotame no microbioma intestinal e metabólitos fecais em camundongos	Neotame	Grupo controle: água (n = 5) Grupo tratado: neotame 0,75 mg/kg/dia (n = 5) Duração do tratamento: 4 semanas	Grupo tratado com neotame apresentou índice de disbiose do microbioma mais alto do que grupo controle. Filo <i>Bacteroidetes</i> foi enriquecido, enquanto <i>Firmicutes</i> foi diminuído.

Nettleton <i>et al.</i> (2019)	O consumo de baixa dose de estévia (rebaudiosídeo A) perturba a microbiota intestinal e o sistema de recompensa de dopamina mesolímbica em ratos.	Estévia	Grupo controle: Água (n=8) Grupo estévia: 2–3 mg/kg (n=8) Grupo prebiótico: inulina enriquecida com oligofrutose (n=8) Grupo estévia + prebiótico: 2–3 mg/kg de estévia + inulina enriquecida com oligofrutose (n=8) Duração do tratamento: 9 semanas	Abundância relativa de <i>Bifidobacteria ceae</i> foi reduzida no grupo tratado com estévia em comparação com os outros grupos.
Zuo <i>et al.</i> (2021)	Influências do consumo de xilitol em diferentes dosagens nos tecidos intestinais e na microbiota intestinal de ratos	Xilitol	Experimento 1: Grupo controle: água (n=10) Grupo xilitol 1,35 g/kg/dia (n=10) Grupo xilitol 1,89 g/kg/dia (n=10) Grupo xilitol 2,43 g/kg/dia (n=10) Grupo xilitol 2,97 g/kg/dia (n=10) Grupo xilitol 3,51 g/kg/dia (n=10) Grupo xilitol 4,05 g/kg/dia (n=10) Experimento 2: Grupo controle: água (n=20) Grupo xilitol 0,90 g/kg/dia (n=20) Grupo xilitol 3,15 g/kg/dia (n=20) Grupo xilitol 9,90 g/kg/dia (n=20) Duração do tratamento: 2 semanas	No experimento 1 a relação dose-dependente apontou taxa de diarreia de 80-85%; ao longo de 15 dias de exposição ao xilitol os ratos foram gradualmente adaptados, apresentando taxa de diarreia reduzidos. No experimento 2 houve mudanças na composição da MI no grupo xilitol em alta dose (9,90g/kg/d), especialmente bacteroides. Outros gêneros, incluindo lachnospiraceae_NK4A136, Alloprevotella, ruminococcaceae e provotellaceae diminuíram para 1%. Aumento do gênero muribaculaceae nos grupos com xilitol em doses de 0,9 e 3.15 g/kg.

Escoto <i>et al.</i> (2021)	Consumo crônico de edulcorantes em ratos e seu efeito sobre o sistema imunológico e a microbiota do intestino delgado	sacarose, sucralose e estévia	<p>Experimento 1: Grupo controle: sem adoçante (n=6); Grupo suplementado com sacarose 41,66 mg/mL (n=6); Grupo suplementado com sucralose 4,16 mg/mL (n=6); Grupo suplementado com estévia 4,16 mg/mL (n=6); Duração do tratamento: 6 semanas</p> <p>Experimento 2: Grupo controle: sem administração de adoçante (n=6); Grupo suplementado com sacarose 41,66 mg/ml (n=6); Grupo suplementado com sucralose 4,16 mg/ml (n=6); Grupo suplementado com estévia 4,16 mg/ml (n=6); Duração do tratamento: 12 semanas</p>	<p>No experimento 1 subgrupo controle apresentou maior abundância e correspondeu a <i>Clostridium</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Helicobacter</i>, <i>Turicibacter</i> e <i>Mycoplasma</i>. Nos subgrupos sacarose e sucralose houve maior porcentagem de abundância de <i>Clostridium</i> e <i>Lactobacillus</i>. No subgrupo estévia houve maior abundância de <i>Methylotenera</i>, com a presença de outros gêneros como <i>Devosia</i>, <i>Caulobacter</i>, <i>Rhizobium</i>, <i>Desulfosporosinus</i> e <i>Albidifereax</i>. No experimento 2 o subgrupo controle apresentou maior abundância de <i>Lactobacillus</i> com a presença de outros gêneros como <i>Clostridium</i>, <i>Turicibacter</i>, <i>Mycoplasma</i> e <i>Helicobacter</i>. Houve diminuição na diversidade bacteriana nos grupos que receberam sacarose</p>
Serrano <i>et al.</i> (2021)	A suplementação de sacarina em altas doses não induz alterações na microbiota intestinal ou intolerância à glicose em humanos e camundongos saudáveis	Sacarina	<p>Estudo clínico: Grupo controle: Placebo (n=11-12) Grupo sacarina pura 400mg/dia (n=11-12) Grupo lactisole 670 mg/dia (n=11-12) Grupo Lac+sac: Lactisole 670 mg/dia + sacarina 400 mg/dia n=11-12) Duração do tratamento: 2 semanas</p> <p>Experimento com animais: Grupo controle: água (n=23-28) Grupo sacarina 250 mg/kg/dia (n=23-28) Duração do tratamento: 8 semanas</p>	<p>Em humanos não houve diferença nas abundâncias microbianas relativas entre os grupos ou qualquer outro nível taxonômico. O grau de diversidade alfa microbiana não foi alterado em resposta a qualquer tratamento (pré-pós) ou entre os grupos de tratamento.</p> <p>Em camundongos a sacarina pura não alterou os índices de diversidade alfa ou da diversidade beta entre os tratamentos, a suplementação de sacarina não causou alteração na abundância relativa de táxons individuais.</p>

Thomson <i>et al.</i> (2019)	Impacto de curto prazo do consumo de sucralose na resposta metabólica e no microbioma intestinal de adultos saudáveis	Sucralose	Grupo controle: cápsula/placebo (n=17) Grupo sucralose 780 mg/dia (n=17) Duração do tratamento: 1 semana	Houve maior abundância relativa do filo <i>Firmicutes</i> no grupo placebo versus sucralose antes de iniciar os tratamentos. No entanto, a composição do microbioma permaneceu estável em ambas as intervenções.
Ahmad; Friel; Mackay, (2020)	Os efeitos de adoçantes artificiais não nutritivos, aspartame e sucralose, no microbioma intestinal em adultos saudáveis: resultados secundários de um ensaio clínico randomizado duplo-cego cruzado	Aspartame e sucralose	Grupo aspartame 0,425 g/dia (n=17) Período de washout: 4 semanas Grupo sucralose 0,136 g/dia (n=17) Duração do tratamento: 1 semana	Na análise de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), os tratamentos com sucralose ou aspartame não causaram alterações em seis metabólitos fecais, incluindo acetato, propionato, butirato, ácido isovalérico, ácido valérico e ácido hexanoico.

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos incluídos avaliaram o efeito da ingestão de adoçantes na microbiota intestinal e também sintomas adversos gastrointestinais causados por diferentes doses de adoçantes.

No estudo realizado por Palmas *et al.* (2014) o grupo que recebeu dieta hiperlipídica + água apresentou um perfil de MI associado à obesidade e ao diabetes quando comparado ao grupo que recebeu dieta hiperlipídica + aspartame, conforme definido por uma proporção mais alta de Firmicutes: Bacteroidetes. Este resultado indica que o aspartame pode ter efeito protetor contra as alterações induzidas pela dieta hiperlipídica. Após a ingestão, o aspartame decompõe-se no intestino nos seguintes constituintes: ácido aspártico, fenilalanina e metanol. O aspartame não provocou efeitos adversos sendo considerado seguro para a população em geral (LINDSETH *et al.*, 2014).

Resultados semelhantes foram encontradas por Uebanso *et al.* (2017), que mostraram que as suplementações com xilitol provocaram alterações na composição da microbiota fecal em camundongos, com aumento da expressão do filo Firmicutes, gênero Prevotella e da proporção relativa de *Firmicutes/Bacteroides* e *Prevotella/Bacteroides*, indicando que o xilitol suprime o crescimento de algumas bactérias no microbioma intestinal, modulando o metabolismo do hospedeiro de maneira coordenada. Vale ressaltar ainda que a depender do componente dietético em uso, por exemplo, em associação com uma dieta

hiperlipídica as alterações na microbiota intestinal induzidas pelo xilitol na dieta podem potencializar o acúmulo de colesterol e regulação positiva da proteína de ligação ao elemento de resposta a carboidratos (BORBA *et al.*, 2011; UEBANSO *et al.*, 2017).

Quanto ao uso do neotame, vários gêneros na família Lachnospiraceae e Ruminococcaceae foram significativamente diminuídos. A família Lachnospiraceae, pertence ao filo Firmicutes, com o grupo correspondente do gênero Lachnospiraceae NK4A136 e o gênero Lachnospira associadas à saúde. Essas bactérias têm sido associadas à proteção contra câncer de cólon em humanos, provavelmente pela alta produção de ácido butírico, mas também podem ter ligação com a prevalência de obesidade (STADLBAUER *et al.*, 2020). Outros componentes importantes de Firmicutes, Lachnospiraceae e Ruminococcaceae, foram reduzidos em abundância o que pode resultar numa menor eficiência de absorção de ácidos graxos e lipídios e num aumento dos seus níveis nas fezes. Isso está alinhado com a regulação negativa das vias do metabolismo de carboidratos e múltiplos genes de butirato na MI de camundongos que consomem neotame (CHI *et al.*, 2018). O declínio de Lachnospiraceae e Ruminococcaceae, bem como de outros componentes de Firmicutes, pode reduzir a capacidade de captação de energia do microbioma intestinal, portanto, influenciar a homeostase energética do hospedeiro, que está correlacionada ao baixo ganho de peso corporal (MACHADO *et al.*, 2022).

Em relação ao edulcorante estévia, Nettleton *et al.* (2019) examinaram o consumo de estévia com

prébiótico para entender seu impacto na saúde metabólica quando consumidos sozinhos ou em combinação. Os referidos autores mostraram que o estévia alterou a composição da microbiota intestinal e reduziu os níveis de tirosina hidroxilase do núcleo accumbens em comparação com o grupo controle. Animais que foram expostos ao consumo de prebióticos, sozinhos ou combinados com estévia, tiveram redução da ingestão de alimentos, da permeabilidade intestinal e da concentração cecal de AGCC de massa gorda. A adição de estévia não interferiu nos benefícios do prebiótico, exceto por uma redução no peso cecal. Nesse sentido pode-se observar um impacto mais notável dos prébióticos na composição corporal em relação ao adoçante estévia.

Em estudo sobre o impacto da estévia e prebióticos na microbiota e saúde metabólica, Turnbaugh *et al.* (2009) demonstraram a microbiota de indivíduos com obesidade apresentava maior proporção de Firmicutes em relação aos Bacteroidetes, o que poderia levar a uma maior extração de energia dos alimentos, contribuindo para o ganho de peso. Além disso, ao transferir a microbiota de indivíduos com obesidade para animais *germ free*, foi observada uma predisposição ao aumento de gordura corporal nos animais, destacando a influência direta da microbiota no metabolismo.

Outros achados relevantes foram relatados no estudo de Cotillard *et al.* (2013), em que demonstraram que a intervenção com uma dieta de restrição calórica em humanos pode modificar a composição da microbiota, aumentando a proporção de espécies associadas a um perfil metabólico mais saudável. Essa modulação inclui um aumento de bactérias associadas a maior produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), redução de estôma inflamatório e melhor regulação metabólica.

Ademais, ao investigar a relação entre a ingestão de diferentes doses de xilitol com a diarreia e a flora intestinal, Zuo *et al.* (2018) encontraram taxa mínima de diarreia de 1% com uma dose de 1,03 g/kg/dia, enquanto a taxa de diarreia foi máxima (99%) com uma dose de 9,46 g/kg/dia de xilitol. Posteriormente, doses experimentais de 0, 0,90, 3,15 e 9,90 g/kg/dia foram examinadas para o grupo controle, grupo baixa dose, grupo média dose e grupo alta dose, respectivamente. Esse modelo de dose-diarreia mostrou uma taxa de diarreia entre 80 e 85%.

Ao longo de 15 dias de administração de xilitol os ratos foram gradualmente adaptados com a administração

de xilitol apresentando uma taxa e índice de diarreia reduzidos (ZUO *et al.*, 2018). Apesar de ocorrer uma adaptação no índice de diarreia é necessário observar os malefícios, uma vez que pode ocorrer perda de fluidos, eletrólitos e nutrientes e a microbiota intestinal pode sofrer uma acentuação da proliferação das bactérias maléficas durante esse período de adaptação (SOUZA *et al.*, 2021).

Ao analisar os efeitos do consumo de sacarose, sucralose e estévia sobre marcadores imunológicos em placas de Peyer e lâmina própria e sua relação com a microbiota, Escoto *et al.* (2021) demonstraram que após 12 semanas de consumo de sacarose e sucralose os percentuais de CD19+ e IL-17 aumentaram nas placas de Peyer, com redução de IgA+ e TGF-b, bem como da diversidade bacteriana, principalmente com o consumo de sucralose. Ao contrário, a estévia melhorou a porcentagem de linfócitos BCD19+, IgA+, TGF-b, IL-12 e IL-17 e manteve níveis favoráveis de diversidade bacteriana. Logo, a estévia parece interagir de forma mais saudável com a mucosa intestinal em comparação com a sacarose e a sucralose.

Quanto aos estudos em humanos, ensaio clínico, duplo cego, placebo controlado, conduzido por Thomson *et al.* (2019) com o objetivo de avaliar o efeito de curto prazo da sucralose no controle glicêmico e sua interação com a microbiota em indivíduos saudáveis, foi evidenciado que o consumo de altas doses de sucralose (780 mg/dia) por 7 dias não resultou em alterações no microbioma intestinal de indivíduos saudáveis. Ademais, não houve alterações no controle glicêmico dos participantes. Ainda sobre o estudo, foi encontrado aumento de Firmicutes e menor abundância de Bacteroidetes em seus microbiomas. O curto prazo desse ensaio clínico pode justificar os poucos achados, sendo relevante apontar que os estudos observacionais de coorte podem trazer maiores respostas acerca das investigações.

Para determinar o efeito do consumo diária aceitável de sucralose (0,136 g) e aspartame (0,425 g) na composição da microbiota intestinal de 17 pessoas saudáveis com idade entre 18 e 45 anos, Ahmad, Friel e Mackay (2020) conduziram ensaio clínico randomizado com dois períodos de tratamento de 14 dias com período de *washout* de 4 semanas e não encontraram diferenças nas proporções de bactérias benéficas e patogênicas ou no conteúdo fecal de ácidos graxos de cadeia curta. As diferentes estruturas químicas e os destinos metabólicos

desses adoçantes não permitem identificar os potenciais efeitos nocivos isolados da sacralose e do aspartame na MI (RIBEIRO; PIROLLA; NASCIMENTO-JÚNIOR, 2020).

Utilizando metodologia semelhante àquela descrita em outros estudos realizados em humanos, Serrano *et al.* (2021) não encontraram alterações na diversidade, atividade ou composição microbiana após duas semanas de intervenção com a sacarina. Embora cerca de 90% da sacarina ingerida seja absorvida no intestino delgado e eliminada na urina sem biotransformação, foi detectada a presença de sacarina nas fezes dos participantes do grupo suplementado, confirmando a disponibilidade da sacarina para o metabolismo microbiano. Assim, apenas uma porção muito pequena de sacarina pode alcançar e potencialmente ser metabolizada no intestino grosso.

A microbiota intestinal é um importante mediador da saúde humana e as perturbações nessa comunidade geralmente estão associadas a trajetórias negativas de saúde, interações entre a ingestão de adoçantes e a microbiota intestinal ainda não foram totalmente esclarecidas. É possível que exista uma relação entre ingestão de adoçantes e a microbiota intestinal, porém seus mecanismos de interconexão são complexos e são necessários mais estudos em diferentes populações com tamanho amostral representativo para que mais aspectos sobre essa temática sejam esclarecidos (PAIXÃO; SANTOS, 2016; SYLVETSKY *et al.*, 2017b).

Esta revisão apresenta como pontos fortes os impactos do uso de adoçantes na microbiota intestinal, identificando os efeitos desses compostos no contexto da

saúde gastrointestinal e servindo como guia para a formulação de investigações científicas mais direcionadas e abrangentes.

Como limitações deste estudo é importante destacar a variabilidade nas dosagens e nos períodos de exposição aos adoçantes, além das diferenças entre espécies, as quais podem influenciar a extração dos resultados para a prática clínica. Além disso, não foram encontrados estudos de coorte, cujos resultados poderiam contribuir para elucidar as repercussões do uso de adoçantes na microbiota humana.

CONCLUSÃO

A exposição a edulcorantes tem potencial de alterar a composição da microbiota em modelos animais, especialmente em camundongos e ratos, resultando em diversos efeitos no metabolismo da glicose e dos lipídios e na inflamação de baixo grau. Porém, no que diz respeito aos achados em estudos em humanos, alguns resultados são inconsistentes e divergentes dos achados em animais.

Considerando que vários fatores influenciam a composição da microbiota intestinal, torna-se difícil definir o real impacto do consumo de edulcorantes isoladamente. Destaca-se a necessidade de estudos adicionais de longa duração em humanos para investigar os mecanismos específicos que ligam os adoçantes à modulação da microbiota, de maneira a contribuir para o estabelecimento de diretrizes mais claras sobre o consumo seguro desses compostos.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, S. Y.; FRIEL, J.; MACKAY, D. The effects of non-nutritive artificial sweeteners, aspartame and sacralose, on the gut microbiome in healthy adults: secondary outcomes of a randomized double-blinded crossover clinical trial. *Nutrients*, v. 12, n. 11, p. 3408, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12113408>.
- ARSHAD, S. *et al.* Replacement of refined sugar by natural sweeteners: Focus on potential health benefits. *Heliyon*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10711>.
- BORBA, A. J. *et al.* Dieta hiperlipídico-proteica utilizada para emagrecimento induz obesidade em ratos. *Revista de Nutrição*, v. 24, p. 519-528, 2011.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução nº 18, de 24 de março de 2008**. Dispõe sobre o "Regulamento Técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos". Diário Oficial da União, 2008.
- CAROCCHO, M.; MORALES, P.; FERREIRA, I. C. Sweeteners as food additives in the XXI century: A review

of what is known, and what is to come. **Food and Chemical Toxicology**, v. 107, p. 302-317, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.06.046>.

CHI, L. *et al.* Effects of the artificial sweetener neotame on the gut microbiome and fecal metabolites in mice. **Molecules**, v. 23, n. 2, p. 367, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/moléculas23020367>.

COTILLARD, Aurélie *et al.* Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. **Nature**, v. 500, n. 7464, p. 585-588, 2013.

ESCOTO, J. A. *et al.* Consumo crónico de edulcorantes en ratones y su efecto sobre el sistema inmunitario y la microbiota del intestino delgado. **Biomédica**, v. 41, n. 3, p. 504-530, 2021. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.5806>.

FREITAS, A. S.; ARAÚJO, A. B. Edulcorante artificial: Aspartame—uma revisão de literatura. **Revista Pindorama**, v. 1, n. 01, p. 11-11, 2010.

GARDNER, Christopher *et al.* Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. **Circulation**, v. 126, n. 4, p. 509-519, 2012.

JIMÉNEZ, I. M. *et al.* Bebidas edulcorantes y su riesgo para la salud. **Contactos, Revista de Educación en Ciencias e Ingeniería**, n. 117, p. 19-30, 2020.

KAU, A. L. *et al.* Nutrição humana, o microbioma intestinal e o sistema imunológico. **Natureza**, v. 474, n. 7351, pág. 327-336, 2011.

LINDSETH, G. N. *et al.* Efeitos neurocomportamentais do consumo de aspartame. **Pesquisa em enfermagem & saúde**, v. 37, n. 3, pág. 185-193, 2014.

LOHNER, Szimonetta; TOEWS, Ingrid; MEERPOHL, Joerg J. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. **Nutrition journal**, v. 16, p. 1-21, 2017.

MACHADO, T. *et al.* Qual é a influência da microbiota na obesidade e em seu quadro inflamatório?. **Revista Médica do Paraná**, v. 80, n. 1, p. 1705-1705, 2022. DOI: <https://doi.org/10.55684/80.1.1705>.

NADOLSKY, K. Z. COUNTERPOINT: Artificial Sweeteners for Obesity—Better than Sugary Alternatives; Potentially a Solution. **Endocrine Practice**, v. 27, n. 10, p. 1056-1061, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.06.013>.

NETTLETON, J. E. *et al.* Low-dose stevia (rebaudioside A) consumption perturbs gut microbiota and the mesolimbic dopamine reward system. **Nutrients**, v. 11, n. 6, p. 1248, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11061248>.

NICHOLSON, J. K. *et al.* Host-gut microbiota metabolic interactions. **Science**, v. 336, n. 6086, p. 1262-1267, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1223813>.

NICOLUCI, I. G.; TAKEHARA, C. T.; BRAGOTTO, A. Edulcorantes de alta intensidade: tendências de uso em alimentos e avanços em técnicas analíticas. **Química Nova**, v. 45, p. 207-217, 2022. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170828>.

OLIVEIRA, P. B.; FRANCO, L. J. Consumo de adoçantes e produtos dietéticos por indivíduos com diabetes melito tipo 2, atendidos pelo Sistema Único de Saúde em Ribeirão Preto, SP. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, p. 455-462, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000500005>.

PAIVA, A. K.; GOMES, A. C.; MOTA, J. F. Edulcorantes, outros substitutos do açúcar e microbiota. **São Paulo: Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, 2020.

PAIXÃO, L. A.; SANTOS C., F. F. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 85-96, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5102/ucs.v14i1.3629>.

PALMNÄS, M. S. A. *et al.* Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. **PloS one**, v. 9, n. 10, p. e109841, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109841>.

PEPINO, M. Y. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. **Physiology & behavior**, v. 152, p. 450-455, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.06.024>.

RIBEIRO, T. R.; PIROLLA, N. F. F.; NASCIMENTO-JÚNIOR, N. M. Adoçantes Artificiais e Naturais: Propriedades Químicas e Biológicas, Processos de Produção e Potenciais Efeitos Nocivos. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 5, p. 1-41, 2020.

ROMO-ROMO, A. *et al.* Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 108, n. 3, p. 485-491, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy152>.

RUIZ-OJEDA, F. J. *et al.* Effects of sweeteners on the gut microbiota: a review of experimental studies and clinical trials. **Adv Nutr**, 10: S31-S48. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy037>.

SERRANO, J. *et al.* High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. **Microbiome**, v. 9, p. 1-18, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00976-w>.

SOUSA B. M. E. *et al.* Sinais e sintomas da disbiose intestinal em mulheres eutróficas e com excesso de peso. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 15, n. 95, p. 709-718, 2021.

SOUSA, L. M. M *et al.* A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. **Revista investigação em enfermagem**, v. 21, n. 2, p. 17-26, 2017.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

STADLBAUER, V. *et al.* Dysbiosis, gut barrier dysfunction and inflammation in dementia: a pilot study. **BMC geriatrics**, v. 20, p. 1-13, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01644-2>.

SWITHERS, S. E. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 24, n. 9, p. 431-441, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.05.005>.

SYLVETSKY, A. C. *et al.* Consumption of low-calorie sweeteners among children and adults in the United States. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 117, n. 3, p. 441-448. e2, 2017a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2016.11.004>.

SYLVETSKY, A. C. *et al.* Widespread sucralose exposure in a randomized clinical trial in healthy young adults. **The American journal of clinical nutrition**, v. 105, n. 4, p. 820-823, 2017b. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.144402>.

THOMSON, P. *et al.* Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. **British Journal of Nutrition**, v. 122, n. 8, p. 856-862, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114519001570>.

TOEWS, I. *et al.* Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. **bmj**, v. 364, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4718>.

TURNBAUGH, Peter J. *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **nature**, v. 444, n. 7122, p. 1027-1031, 2006.

UEBANSO, T. *et al.* Effects of consuming xylitol on gut microbiota and lipid metabolism in mice. **Nutrients**, v. 9, n. 7, p. 756, 2017.

WHO. World Health Organization. **Use of non-sugar sweeteners: WHO Guideline**. 2023.

ZUO, Qi-Le *et al.* Influences of xylitol consumption at different dosages on intestinal tissues and gut microbiota in rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 40, p. 12002-12011, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c03720>.