**Efeitos dos adoçantes não nutritivos na microbiota intestinal: uma revisão da literatura**

Talita Gonçalves Vitóriaa\*, Hellen Christina Neves Rodriguesa

a Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

\*Autor Correspondente: Talita Gonçalves Vitória, e-mail: talita.tgv18@hotmail.com, endereço: praça comercial quadra C-4 lote 01 Vila redenção, telefone: (62) 98265-0565.

**RESUMO**

**Objetivo**

Investigar os efeitos dos adoçantes não-nutritivos na microbiota intestinal.

**Métodos**

Trata-se de uma revisão da literatura com busca foi realizada nas bases de dados U.S National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (Scielo), que utilizou a estratégia de busca: “gut microbiome” OR “intestinal microbiota’’ AND “sweeteners”. Foram incluídos ensaios clínicos dos últimos cinco anos sobre o efeito de adoçantes na microbiota intestinal. Após triagens e inclusão de referências adicionais, cinco artigos foram selecionados para a revisão completa.

**Resultados**

Após avaliação completa dos artigos identificamos 272 participantes com idade entre 18 e 70 anos. Aspartame, sucralose, sacarina e estévia foram os mais utilizados nas intervenções, com duração de duas a quatro semanas. A maioria dos estudos não encontrou alterações significativas na composição microbiana, exceto um trabalho que indicou que estes adoçantes podem impactar negativamente o microbioma. Efeitos gastrointestinais adversos foram observados em alguns participantes que consumiram estévia, mas de forma limitada. No geral, a microbiota permaneceu estável ao longo dos ensaios.

**Conclusão**

Os resultados sobre o impacto dos adoçantes na microbiota intestinal são inconclusivos. Quatro dos cinco estudos não encontraram efeitos significativos, enquanto um sugeriu alterações. Entretanto, a curta duração dos estudos limita conclusões sobre efeitos a longo prazo.

**Palavras-chave:** Microbiota intestinal.Edulcorantes não nutritivos. Edulcorantes artificiais. Diversidade microbiana

**INTRODUÇÃO**

Os alimentos processados são altamente consumidos pela população e, consequentemente, cada vez mais utilizados para substituir comidas caseiras e nutritivas [1]. Um relatório publicado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) mostra que a venda desses alimentos aumentou 9,2% entre 2014 e 2019, o que sugere um aumento do risco à saúde e ao equilíbrio do organismo dos consumidores [2].

Associado ao aumento do consumo de alimentos industrializados e a preocupação com controle do ganho de peso é possível observar um aumento do uso de adoçantes, os quais contêm pouca ou nenhuma caloria e são utilizados para imitar o sabor doce da sacarose [3]. Geralmente, estes adoçantes também são adicionados aos refrigerantes, chocolates e doces ou utilizados como adoçantes de mesa. Diante do aumento do consumo de adoçantes ao longo do tempo, o efeito destes produtos sobre a microbiota intestinal tornou-se uma preocupação na última década. Com isso, evidências atuais mostraram que é possível que o consumo de adoçantes alternativos ao uso da sacarose pode causar alterações na microbiota intestinal [3].

Pesquisas anteriores, principalmente em modelos *in vitro* e animais indicaram que os adoçantes podem modificar a microbiota intestinal e, consequentemente, influenciar a saúde dos consumidores [4,5]. Entretanto, até o momento, poucos estudos em humanos foram realizados, o que dificulta a obtenção de uma conclusão definitiva. Além disso, existe uma lacuna de investigações sobre os efeitos dos adoçantes substitutos do açúcar sobre a microbiota intestinal. O objetivo desta revisão foi analisar as evidências científicas do efeito do uso de adoçantes na microbiota intestinal humana.

**MÉTODOS**

**Estratégia de busca**

Uma busca estratégica foi realizada nos bancos de dados online U.S *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) de agosto a setembro de 2024. Foi aplicada busca avançada nas respectivas bases de dados usando os descritores e operadores: “*gut microbiome” OR “intestinal microbiota’’ AND “sweeteners”.* Publicações dos últimos cinco anos e ensaios clínicos foram filtros adicionais utilizados. Ademais, foram incluídos artigos recuperados a partir da lista de referências de outros artigos. Portanto, com essa estratégia de busca, o objetivo foi recuperar ensaios clínicos recentes que investigassem o efeito do uso de adoçantes, artificiais ou não, na microbiota intestinal.

**Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos ensaios clínicos conduzidos em indivíduos saudáveis, publicados nos últimos cinco anos. Os critérios de exclusão foram: artigos em duplicata, revisões de literatura, experimentos com animais, *in vitro* ou realizados com gestantes e crianças.

**Protocolo de pesquisa**

Não foram encontrados registros na base de dados Scielo com os descritores utilizados. Na base PubMed e BVS foram encontrados 1.611 registros. Com a aplicação dos filtros de busca foram recuperados 45 artigos. Após essa etapa, foi aplicada a triagem de título e resumo, excluindo 41 artigos, sendo três desses artigos excluídos por duplicatas e 38 por não atenderem aos critérios de inclusão. Quatro artigos foram selecionados para uma revisão de texto completo. Ademais, 12 artigos foram analisados a partir de referências bibliográficas de outros artigos. Destes, três foram excluídos por serem duplicatas, seis foram excluídos por serem publicados anteriores há cinco anos, um foi excluído por ser realizado com gestantes e um por não representar a população em geral. Dessa forma, apenas um artigo a mais foi selecionado para leitura integral totalizando cinco artigos para a etapa de extração dos dados (Figura 1).



**Figura 1**. Fluxograma de seleção e inclusão dos artigos.

**Extração dos dados**

As seguintes informações foram extraídas de cada estudo: autores, ano, periódico, problema de pesquisa, lacuna de pesquisa, métodos, principais resultados, conclusões e limitações do estudo.

**RESULTADOS**

Todos os estudos foram delineados como ensaios clínicos randomizados e controlados. Um total de 272 indivíduos completou os ensaios e foram submetidos a avaliações sistemáticas [6,7,8,9,10]. Os participantes consistiram predominantemente de homens e mulheres saudáveis [6,7,8,10], com exceção de um estudo que incluiu exclusivamente homens [9]. A faixa etária dos participantes variou entre 18 e 70 anos e todos apresentaram Índice de Massa Corporal (IMC) dentro dos limites normativos, caracterizando um estado de peso corporal saudável. A duração do período de intervenção variou de uma a quatro semanas, e a maioria dos estudos implementou um período de *washout*. Os adoçantes utilizados nas intervenções foram: aspartame, sucralose, sacarina e estévia [6,7,8,9,10]. Apenas um estudo baseou sua intervenção na ingestão diária aceitável (IDA) máxima [7]. Para a avaliação da microbiota intestinal, foram coletadas amostras fecais de todos os participantes.

Os estudos analisados apresentaram resultados diversos quanto aos impactos de adoçantes não nutritivos na microbiota intestinal. Em geral, a maioria dos artigos relatou que a composição microbiana se manteve estável ao longo das intervenções, sem alterações significativas atribuídas ao consumo de adoçantes como estévia, sucralose, aspartame e sacarina. Embora sintomas como inchaço, flatulência, diarreia e constipação foram observados em alguns participantes que consumiram glicosídeo de esteviol, tais efeitos adversos foram escassos e possivelmente não relacionados diretamente a estévia. As intervenções não provocaram mudanças significativas nas comunidades microbianas intestinais e na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Apenas um estudo apresentou um contraponto ao sugerir que adoçantes como aspartame, sacarina, sucralose e estévia poderiam alterar a composição e o potencial funcional do microbioma [10]. Nesse sentido, a sucralose apresentou um impacto mais notável sobre a composição do microbioma intestinal, relacionado ao metabolismo das purinas.

**DISCUSSÃO**

**A importância da microbiota intestinal para a saúde**

A microbiota intestinal é formada por um ecossistema com milhares de microrganismos e de grande variedade como bactérias, vírus, fungos e leveduras [11]. Estes microrganismos desempenham funções vitais no organismo e estão diretamente relacionados ao estado de saúde do hospedeiro [12].

Dentre as diversas funções benéficas podemos citar: auxílio na regulação do apetite e da saciedade; possível influência sobre o comportamento e humor; síntese de vitaminas indispensáveis como a vitamina k, B9 e aminoácidos; auxílio na absorção de minerais como o cálcio, magnésio e ferro; metabolismo energético dos alimentos, principalmente das fibras, produzindo AGCC [13]. Estes, ajudam na saúde auxiliando o sistema imune a distinguir substâncias boas das prejudiciais e defendendo o hospedeiro de microrganismos patogênicos [14].

A microbiota intestinal é formada desde os primeiros anos de vida da criança sendo influenciada pelo tipo de parto [15]. Enquanto a microbiota intestinal de lactentes nascidos de parto normal se assemelha à microbiota vaginal de suas mães, dominada principalmente por *Lactobacillus*, a microbiota de lactentes nascidos por cesariana é mais semelhante a microbiota da pele, dominada por *Staphylococcus* [16]. Além disso, a alimentação do bebê neste período também é essencial, pois, o leite materno possui bactérias vivas e vários hidratos de carbono que serão utilizados pela microbiota da criança. Adicionalmente, a introdução alimentar também tem um papel essencial, principalmente por ser um momento de inclusão de alimentos que poderão impactar, de forma positiva ou não, na diversidade microbiana do intestino [13].

Com o avanço das pesquisas surgem evidências que mostram o importante papel dos microrganismos presentes no intestino como fator protetor ou como fator contribuinte para o desenvolvimento de doenças [17,18,19]. Isso porque, o intestino possui um sistema nervoso próprio, conhecido como sistema nervoso entérico. Nele são encontrados 100 milhões de neurônios unidos por meio de sinapses e que produzem neurotransmissores responsáveis por controlar as funções intestinais de excreção, secreção, absorção e sensibilidade [20]. Além disso, 80% das células do sistema imune estão concentradas na região intestinal. Esta região também é responsável por produzir 95% de toda serotonina presente no organismo, influenciando, portanto, na saciedade, humor e comportamento dos indivíduos [20].

A microbiota intestinal possui cerca de 100 trilhões de microrganismos e, embora o conjunto das bactérias que a formam seja comum a todos os indivíduos saudáveis, a composição varia de indivíduo para indivíduo e pode sofrer a influência de vários fatores [21]. Estes fatores podem ou não ser modificáveis. Dentre os fatores não modificáveis encontramos o envelhecimento, a genética, a anatomia do trato gastrointestinal e a idade gestacional que o bebê nasceu [13,22]. Com relação aos fatores modificáveis, além dos citados anteriormente, temos o uso excessivo de antibióticos, a prática de exercícios físicos, alterações do peso corporal do indivíduo, os hábitos e escolhas alimentares [13].

**Edulcorantes naturais x artificiais**

Os edulcorantes são centenas de vezes mais doces que a sacarose e possuem baixíssimas calorias ou nenhum valor calórico. Eles podem ser divididos em adoçantes não nutritivos e adoçantes de baixas calorias [23]. Os adoçantes não nutritivos possuem um poder adoçante mais alto que outros adoçantes, entre eles estão o aspartame, acessulfame-k, ciclamato, sacarina e sucralose. Já os adoçantes de baixas calorias, como os polióis ou álcoois de açúcar, são cerca de 25% a 100% mais doces que a sacarose e, dentre eles, estão o eritritol, xilitol e sorbitol [4].

O aspartame é um éster metílico derivado de um dipeptídeo que, sob condições extremamente ácidas ou alcalinas, pode ser hidrolisado, resultando na formação de metanol. Este adoçante é aproximadamente 200 vezes mais doce que a sacarose. Quimicamente, o aspartame consiste na combinação de dois aminoácidos: fenilalanina e ácido aspártico. Sua hidrólise e subsequente coleta ocorrem no trato gastrointestinal, mediadas por enzimas como esterases e peptidases. Os produtos que são absorvidos pela mucosa intestinal incluem metanol (10%), ácido aspártico (50%) e fenilalanina (40%), os quais seguem diferentes vias metabólicas conforme suas características [24].

A sucralose confere um sabor doce aos alimentos e bebidas sem aumentar a ingestão de calorias e é aproximadamente 600 vezes mais doce que a sacarose [25]. Ela praticamente não é metabolizada pelo organismo devido ao seu nível de absorção ser muito baixo. Com isso, depois de ingerida, cerca de 85% chegam ao cólon inalterada. Depois de ser absorvida, ela se une a proteínas no sangue e se distribui pelo corpo, sendo finalmente eliminada pela urina por meio de um processo ativo nos túbulos renais. Sendo assim, embora a grande maioria da sucralose consumida entre em contato com a microbiota do cólon, a microbiota intestinal tem pouco ou nenhum efeito sobre ela. Isso indica que a sucralose não é uma fonte significativa de nutrientes para as bactérias intestinais. No entanto, é importante interpretar com cautela os estudos que sugerem alterações na microbiota intestinal após seu consumo, observando se o estudo usou sucralose pura ou uma formulação comercial, pois estas últimas contêm principalmente transportadores de maltodextrina e apenas uma pequena quantidade de sucralose [4,26].

A sacarina foi o primeiro adoçante artificial de alta intensidade a ser descoberto. Em comparação com a sacarose, seu poder adoçante é entre 300 e 500 vezes maior, sem fornecer calorias. Ela é amplamente utilizada para adoçar diversos alimentos e bebidas. Cerca de 85% a 95% da sacarina ingerida é absorvida no estômago e eliminada pela urina, enquanto o restante é excretado pelas fezes. Apenas uma pequena fração, cerca de 15%, atinge a microbiota do cólon, indicando que somente em doses elevadas a sacarina pode ter algum impacto sobre a composição da microbiota intestinal [11].

Os glicosídeos de esteviol exibem uma capacidade adoçante superior à da sacarose e são não calóricos. Eles são extraídos das folhas da planta *Stevia rebaudiana*. O sabor adocicado é atribuído à presença de compostos naturais da planta, conhecidos como glicosídeos de esteviol [27]. Atualmente, já foram identificados mais de 40 glicosídeos, com o esteviosídeo e o rebaudiosídeo. Esses dois compostos são adoçantes não calóricos, sendo 200 a 300 vezes mais doces que a sacarose, e possuem estruturas químicas muito parecidas. Além da semelhança estrutural, os glicosídeos de esteviol seguem o mesmo processo metabólico. No trato gastrointestinal superior, as enzimas e ácidos não conseguem digeri-los, o que permite que eles cheguem intactos ao cólon, onde a microbiota realiza sua hidrólise e degradação. Uma quantidade significativa de esteviol é rapidamente absorvida e transportada ao fígado, onde é conjugada com ácido glicurônico, formando o glicuronídeo de esteviol, que será posteriormente eliminado pela urina [28].

**Efeitos dos adoçantes sobre a microbiota**

Os resultados dos estudos indicam efeitos variados dos adoçantes não nutritivos na microbiota intestinal [6,7,8,9,10]. Em relação ao aspartame e a sucralose foi observado que a administração de 14% da ingestão diária aceitável de aspartame (IDA = 40mg/kg/dia) e 20% da IDA de sucralose (IDA = 15mg/kg/dia) não mostrou alterações significativas na diversidade, uniformidade ou estrutura da microbiota intestinal dos participantes [6].

No caso da sacarina, a qual foi administrada na dose máxima permitida (5mg/kg/dia, correspondente à IDA), os resultados também não mostraram alterações na diversidade ou composição da microbiota intestinal, nem nos perfis de metabólitos fecais. Além disso, não houve mudanças nas concentrações fecais de AGCC, que são marcadores importantes de função microbiana [7]. Os AGCC consistem principalmente de acetato, propionato e butirato. Eles são produtos da microbiota intestinal, gerados principalmente a partir da fermentação de fibras alimentares por bactérias no intestino grosso e desempenham funções essenciais na saúde intestinal e metabólica [29].

Em relação ao glicosídeo de esteviol, o adoçante foi administrado na dose de 25% da IDA (IDA = 4 mg/kg/dia). Semelhante ao aspartame e à sucralose, essa intervenção não induziu alterações significativas no perfil ou na função da microbiota intestinal. Além disso, a produção de AGCC fecal também não foi afetada após o período de intervenção [8]. Nesse sentido, uma dose mais elevada de sucralose, equivalente a 75% da IDA (IDA = 15 mg/kg/dia), também não produziu alterações importantes na composição do microbioma intestinal dos participantes [9]. Essas descobertas corroboram a ideia de que a sucralose, mesmo em doses mais próximas do máximo permitido, pode não interferir de maneira relevante na diversidade e na estrutura da microbiota a curto prazo.

Por outro lado, ensaio clínico que utilizou os adoçantes aspartame, sacarina, sucralose e estévia mostrou resultados diferentes [10]. Os adoçantes foram administrados nas doses de 8%, 20%, 34% e 75% da IDA, respectivamente. A IDA considerada neste estudo para o aspartame foi de 50mg/kg/dia. Os quatro adoçantes influenciaram a composição e a função do microbioma intestinal, com o impacto mais marcante sendo observado com a sucralose, possivelmente devido à sua baixa concentração e maior interação com o microbioma intestinal. A sucralose e a sacarina tiveram os efeitos mais pronunciados na modulação das vias metabólicas, particularmente nas relacionadas ao metabolismo de purinas, ácidos graxos e glicólise. Já o aspartame e a estévia afetaram principalmente o metabolismo de aminoácidos, além de modificar a composição bacteriana, evidenciando que diferentes tipos de adoçantes podem induzir respostas microbianas distintas [10].

É relevante ressaltar que o período de intervenção nos estudos foi curto. Este período foi de no máximo quatro semanas, o que limita a capacidade de capturar os efeitos prolongados dos adoçantes sobre o microbioma intestinal, restringindo a interpretação das suas implicações no longo prazo. Além disso, os estudos em questão não tiveram como foco principal a investigação exclusiva do impacto dos adoçantes sobre a microbiota intestinal. Essa abordagem pode ter levado os autores a direcionarem sua atenção para outros aspectos, deixando a análise detalhada dos efeitos dos adoçantes sobre o microbioma para um segundo plano.

**Efeitos adversos gastrointestinais do consumo de adoçantes**

Os efeitos gastrointestinais e as doses dos adoçantes não nutritivos variaram pouco entre os estudos. No caso do aspartame e da sucralose, quando administrados em doses de 14% e 20% da IDA, respectivamente, não foram relatados efeitos adversos gastrointestinais significativos, revelando uma boa tolerabilidade em doses moderadas [6].

Com o uso de sacarina na dose máxima permitida (5 mg/kg/dia) durante duas semanas, também não foi relatado nenhum efeito adverso entre os participantes [7]. No entanto, a presença de sacarina nas fezes de vários indivíduos indicou sua interação com o metabolismo microbiano, um achado importante que sugere potencial para influenciar a microbiota intestinal, apesar da ausência de sintomas gastrointestinais aparentes [7].

O glicosídeo de esteviol, administrado na dose de 25% da IDA, foi associado a eventos gastrointestinais adversos em todos os indivíduos expostos ao tratamento [8]. Embora apenas 24% desses eventos tenham sido considerados relacionados ao produto, os principais sintomas incluíram inchaço, flatulência, diarreia, constipação e, principalmente, náusea. Esses efeitos adversos reforçam a necessidade de cautela no uso deste adoçante, mesmo em doses inferiores à IDA [8]. No caso da sucralose, administrada em uma dose de 75% da IDA, os participantes não relataram eventos gastrointestinais adversos, ressaltando que, mesmo em doses elevadas, este adoçante foi bem tolerado em curto prazo [9].

Apesar das variações nas dosagens, os estudos não relatam eventos gastrointestinais adversos importantes, o que sugere uma tolerância dos adoçantes a curto prazo, entretanto, é necessário reforçar a importância de avaliar a segurança individualizada de cada adoçante em diferentes contextos.

**CONCLUSÃO**

Os resultados sobre o impacto dos adoçantes na microbiota intestinal são inconclusivos e heterogêneos. A maioria dos ensaios clínicos revisados ​​não identificaram efeitos significativos dos adoçantes (aspartame, sucralose, sacarina e estévia) no microbioma intestinal a curto prazo. Contudo, um estudo sugeriu alterações na microbiota com o uso desses mesmos adoçantes. Além disso, o glicosídeo de esteviol foi associado a efeitos gastrointestinais adversos, como náuseas e desconfortos digestivos. Ademais, a curta duração dos estudos limita a compreensão dos efeitos a longo prazo, reforçando a necessidade de pesquisas mais robustas, com maior tempo de acompanhamento e amostras ampliadas, para esclarecer a influência real dos adoçantes sobre a microbiota intestinal.

**REFERÊNCIAS**

1. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada MLC, Rauber F, *et al.* Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. [Public Health Nutr.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10260459/) 2019;22(5):936–941. https://doi.org/[10.1017/S1368980018003762](https://doi.org/10.1017/S1368980018003762)

2. Organização Pan-Americana da Saúde. Consumo de alimentos ultraprocessados aumenta entre famílias da América Latina e do Caribe [internet]. Washington: Organização; 2019 [cited 2024 Out 15]. Available from: <https://www.paho.org/fr/node/79827>

3. Gauthier E, Milagro FI, Carretero SN. Effect of low-and non-calorie sweeteners on the gut microbiota: A review of clinical trials and cross-sectional studies. Nutrition. 2024;117:112237. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112237>

4. Diaz JP, Villaescusa BP, Robles AR, Molina FA, Ojeda FJR. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. [Nutrients.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231174/) 2020;12(4):1153. https://doi.org/[10.3390/nu12041153](https://doi.org/10.3390/nu12041153)

5. Ojeda FJR, Díaz JP, Lara MJS, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. Adv Nutr. 2019;10(1):S31-S48. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy037>

6. Ahmad SY, Friel J, Mackay D.The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. Nutrients. 2020; 12(11):3408. https://doi.org/10.3390/nu12113408

7. Serrano J, Smith KR, Crouch AL, Sharma V, Yi F, Vargova V, *et al.* High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. Microbiome. 2021; 9(1):11. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00976-w>

8. Kwok D, Scott C, Strom N, Yeung FA, Lam C, Chakrabarti A, *et al.* Comparison of a Daily Steviol Glycoside Beverage compared with a Sucrose Beverage for Four Weeks on Gut Microbiome in Healthy Adults. J Nutr. 2024;154(4): 1298-1308. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2024.01.032>

9. Thomson P, Santibañez R, Aguirre C, Galgani JE, Garrido D. Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. Br J Nutr. 2019;122(8):856-862. https://doi.org/10.1017/S0007114519001570

10. Suez J, Cohen Y, Mas RV, Mor U, Bachash MD, Federici S, *et al.* Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. Cell. 2022;185(18):3307–3328. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.016>

11. Pozo SD, Martínez SG, Díaz LE, Nova E, Urrialde R, Marcos A. Potential Effects of Sucralose and Saccharin on Gut Microbiota: A Review. *Nutrients* 2022;14(8):1682. <https://doi.org/10.3390/nu14081682>

12. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). Anaerobe. 2011;17(6):478-82. https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.009

13. CUF. Microbiota intestinal: O que é e qual a sua função. Portugal: CUF, 2021 [cited 2024 Out 15]. Available from: <https://www.cuf.pt/mais-saude/microbiota-intestinal-o-que-e-e-qual-sua-funcao>

14. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes AD, Hirschfield GM, Segure G, *et al.* The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. Gut. 2016;65(2):330-339. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990

15. Shi X, Liu Y, Ma T, Jin H, Zhao F, Sun Z. Delivery mode and maternal gestational diabetes are important factors in shaping the neonatal initial gut microbiota. Front Cell Infect Microbiol. 2024;14:1397675. https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1397675

16. Bello MGD, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, *et al*. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci EUA. 2010;107(26):11971-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>

17. Chuluck JBG, Martinussi GOG, Freitas DM, Guaraná LD, Xavier MED, Guimarães ACCM, *et al.* A influência da microbiota intestinal na saúde humana: uma revisão de literatura. Braz J Health Rev. 2023;
6(4):16308-16322. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n4-180>

18. Liang D, Leung RKK, Guan W, Au WW. Involvement of gut microbiome in human health and disease: brief overview, knowledge gaps and research opportunities. [Gut](file:///C%3A%5CUsers%5Ctalit%5CDownloads%5CGut) Pathog. 2018;10(3). <https://doi.org/10.1186/s13099-018-0230-4>

19. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. Front Cell Infect Microbiol. 2021; 11:625913. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>

20. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Conheça a importância da microbiota. São Paulo: Associação, 2020 [cited 2024 Out 15]. Available from: <https://www.abcd.org.br/conheca-a-importancia-da-microbiota/>

21. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. PeerJ. 2019;7:e7502. https://doi.org/10.7717/peerj.7502

22. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao J, *et al.* Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. BMC Microbiol. 2016;16:90. https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5

23. Kossiva L, Kakleas K, Christodouli F, Soldatou A, Karanasios S, Karavanaki K. Chronic Use of Artificial Sweeteners: Pros and Cons. Nutrients. 2024;16(18):3162. <https://doi.org/10.3390/nu16183162>

24. Hernández NB, Frías RV, Abreu ATA, Valdés PA, Nava LAB, Sánchez RIC, *et al*. Revisión de la evidencia científica y opinión técnica sobre el consumo de edulcorantes no calóricos en enfermedades gastrointestinales. [Rev Gastroenterol Mex.](https://www.sciencedirect.com/journal/revista-de-gastroenterologia-de-mexico) 2019; 84(4):492-510. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.08.001>

25. Singh A, Singh S, Begum RF, Vijayan S, Vellapandian C. Unveiling the profound influence of sucralose on metabolism and its role in shaping obesity trends. Front Nutr. 2024;11:1387646. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1387646

26. García LAM, Hernández NB, Soto MAC, León KLD, Martínez VMM, Flores AJE, *et al.* Ten-Week Sucralose Consumption Induces Gut Dysbiosis and Altered Glucose and Insulin Levels in Healthy Young Adults. Microorganisms. 2022;*10*(2):434. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020434>

27. Paucar AMO. Steviol Glycosides from *Stevia rebaudiana*: An Updated Overview of Their Sweetening Activity, Pharmacological Properties, and Safety Aspects. Molecule*s*. 2023;*28*(3):1258. <https://doi.org/10.3390/molecules28031258>

28. Anker CCB, Rafiq S, Jeppensen PB. Effect of Steviol Glycosides on Human Health with Emphasis on Type 2 Diabetic Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2019; 11(9):1965. <https://doi.org/10.3390/nu11091965>

29. Cheng J, Hu H, Ju Y, Liu J, Wang M, Liu Bangshan, *et al.* Gen Psychiatr. 2024;37(1):e101374. https://doi.org/10.1136/gpsych-2023-101374

**Tabela 1.** Resumo dos artigos selecionados

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Autor e ano de publicação** | **Tipo de estudo** | **Intervenção** | **Principais resultados** |
| Ahmad, Friel e Mackay (2020) | Ensaio clínico randomizado duplo-cego cruzado e controlado | - Administrado 14% da IDA de aspartame (40mg/kg/dia) e 20% da IDA de sucralose (15mg/kg/dia)- Tempo: 2 semanas, separadas por um período de washout de quatro semanasPlacebo: Não houve | - Sem alterações significativas na diversidade, uniformidade ou estrutura da microbiota intestinal dos participantes. - Sem relatos de efeitos gastrointestinais. |
| Serrano et al. (2021) | Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego | Dose máxima permitida (IDA = 5mg/kg/dia) de sacarina Tempo: 2 semanasPlacebo: Composição não informada | - Sem alterações na diversidade, composição, nos metabólitos fecais e AGCC presentes na microbiota intestinal.- Sem relatos de efeitos gastrointestinais adversos. |
| Kwok et al. (2024) | Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, paralelo | - Dose de 25% da IDA (IDA = 4 mg/kg/dia) de glicosídeo de esteviol Tempo: 4 semanas, seguido por um período de washout de 4 semanasPlacebo: 30 g de sacarose | - Sem alterações significativas no microbioma intestinal humano e na produção de AGCC fecais.- Observados eventos gastrointestinais adversos: inchaço, flatulência, diarreia, constipação e náusea em todos os indivíduos expostos ao tratamento. |
| Thomson et al. (2019) | Ensaio clínico paralelo, duplo-cego e controlado por placebo | - Dose de sucralose equivalente a 75% da IDA (15 mg/kg/dia) Tempo: 7 diasPlacebo: 250 mg de carbonato de cálcio | - Não houve alterações no microbioma intestinal dos participantes.- Sem relatos de eventos gastrointestinais adversos |
| Suez et al. (2022) | Ensaio clínico randomizado e controlado | - Doses de 8% da IDA de aspartame (50mg/kg/dia); 20% da IDA de sacarina, 34% da IDA de sucralose e 75% da IDA de estévia Tempo: 2 semanasPlacebo: 5 g de glicose | - Todos os adoçantes influenciaram significativamente a composição e a função do microbioma intestinal- Sem relato de eventos gastrointestinais adversos.  |