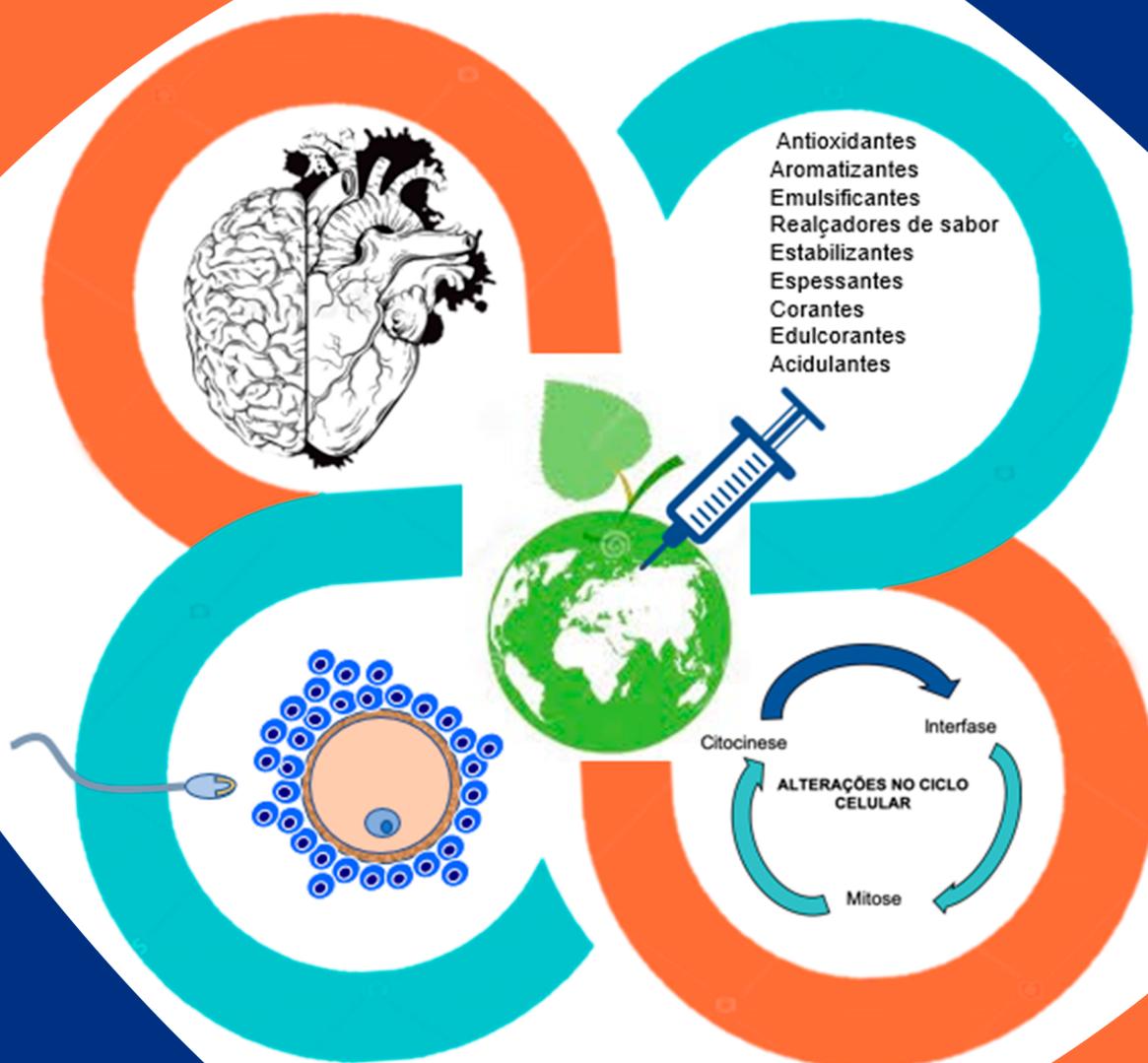


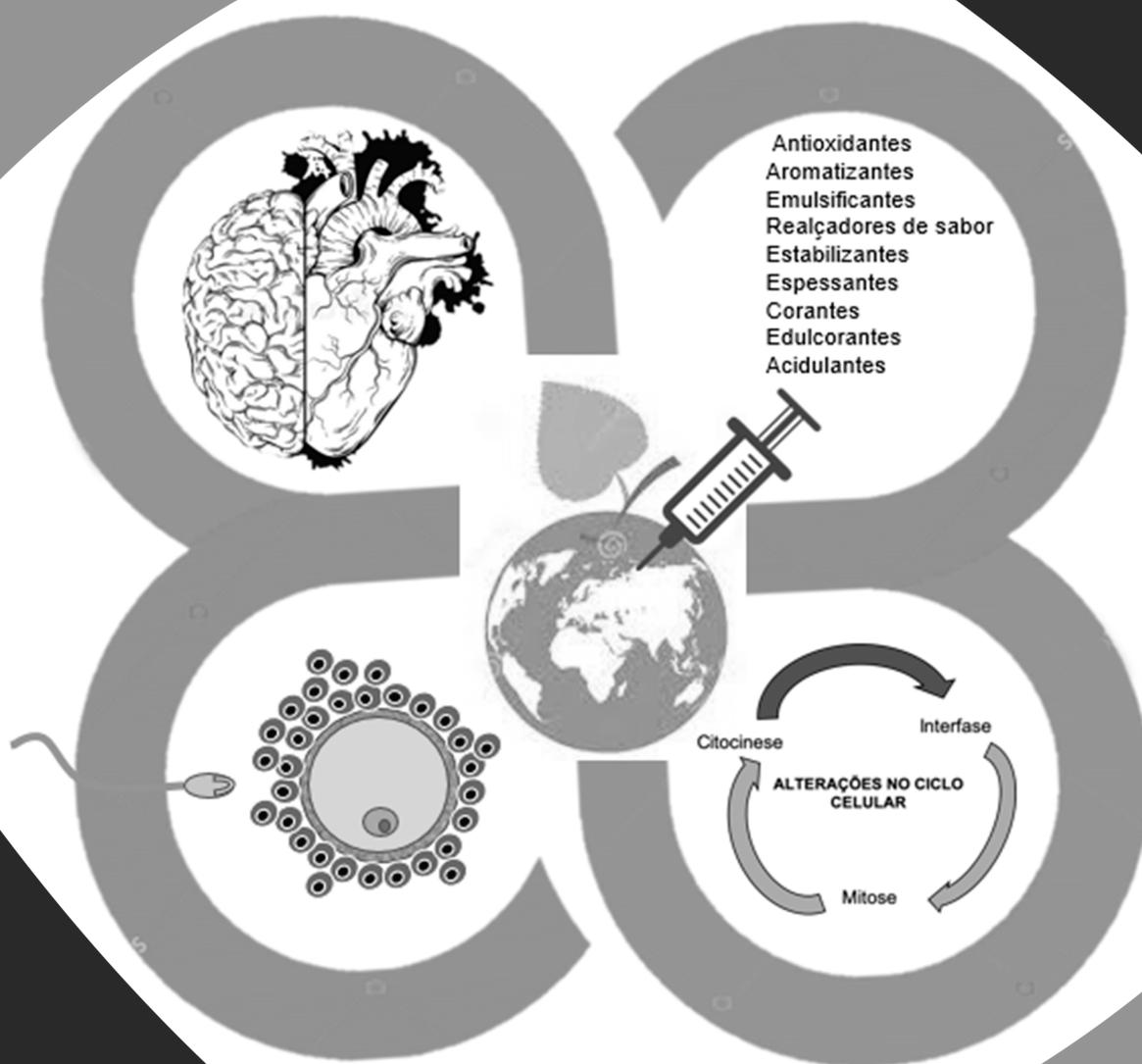
Aspectos Translacionais da Toxicodinâmica de Aditivos Alimentares

Paulo Michel Pinheiro Ferreira
Joilane Alves Pereira Freire
(Organizadores)



Aspectos Translacionais da Toxicodinâmica de Aditivos Alimentares

Paulo Michel Pinheiro Ferreira
Joilane Alves Pereira Freire
(Organizadores)



2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof^a Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof^a Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof^a Dr^a Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof^a Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof^a Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Prof. Me. Heriberto Silva Nunes Bezerra – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof^a Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Prof^a Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^a Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
A838	<p>Aspectos translacionais da toxicodinâmica de aditivos alimentares [recurso eletrônico] / Organizadores Paulo Michel Pinheiro Ferreira, Joilane Alves Pereira Freire. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-86002-97-3 DOI 10.22533/at.ed.973200904</p> <p>1. Alimentos – Adulteração e inspeção – Brasil. 2. Indústria alimentar. 3. Rotulagem. I. Ferreira, Paulo Michel Pinheiro. II. Freire, Joilane Alves Pereira.</p> <p style="text-align: right;">CDD 614.31</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

PREFÁCIO

Os aditivos alimentares são substâncias adicionadas aos alimentos intencionalmente sem o objetivo de nutrir, mas de modificar as características do alimento, aumentar sua vida útil e alterar direta ou indiretamente suas características ao desempenhar funções tecnológicas, como a finalidade de colorir (corantes), adoçar (edulcorantes), preservar (conservantes) e/ou conferir sabor e odor (aromatizantes).

Diante da multiplicidade de aditivos hoje presentes no mercado, da pluralidade de formas de apresentação e da quantidade em que são misturados a somente um tipo de alimento, começaram a surgir suspeitas, depois acompanhadas de evidências científicas, que os aditivos possam causar toxicidade aguda ou crônica em mamíferos, incluindo nos seres humanos. As evidências científicas relatam: i) a nível sistêmico: alergias, hipersensibilidade, diarreia, redução do peso fetal, enjoos e alterações no comportamento; ii) a nível tecidual: nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipoproteinemia, aumento sérico de transaminases, mielossupressão, diabetes tipo II e bronquiolite obliterante; iii) a nível celular e molecular: embriotoxicidade, indução de morte celular por apoptose, quebra de cromátides, ativação de caspases, e aumento de micronúcleos, da peroxidação lipídica e da fragmentação de DNA, o que sugere riscos de indução de instabilidade genética e de carcinogenicidade. Porém, alguns desses efeitos de exposição podem ser observados somente a longo prazo, o que dificulta sobremaneira o entendimento dos mecanismos farmacotoxicológicos, a relação de causalidade e os impactos ambientais.

Portanto, nasceu, recentemente, uma maior preocupação, inclusive entre leigos, sobre a falta de determinações legislativas e da padronização de limites para a fiscalização e controle da adição de aditivos aos alimentos, já que em muitos países foram registradas violações ao se acrescentar tais substâncias acima do limite estabelecido. Evidentemente, tudo isso exige o aperfeiçoamento constante das ações sanitárias de controle alimentar e a atualização de regulamentos técnicos governamentais sobre uso e limites diários, o que denota a grande importância da aplicação da lei para assegurar ao consumidor uma segurança alimentar efetiva, sempre visando melhor qualidade de vida e proteção da saúde da coletividade.

Esse livro então relata, do ponto de vista científico, as descobertas sobre os impactos celulares e orgânicos dos aditivos diante da substituição de alimentos *in natura* por produtos processados, e levanta questionamentos a serem discutidos e desafios a serem enfrentados perante o empobrecimento da dieta associado ao crescimento de doenças crônicas não transmissíveis.

Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

Dra. Joilane Alves Pereira-Freire

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ADITIVOS ALIMENTARES: ASPECTOS GERAIS E REGULAMENTAÇÃO	
Nárcia Mariana Fonseca Nunes	
Joilane Alves Pereira-Freire	
Stella Regina Arcanjo Medeiros	
Sabrina Almondes Teixeira	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
DOI 10.22533/at.ed.9732009041	
CAPÍTULO 2	16
APLICAÇÕES TECNOLÓGICAS DE BIOADITIVOS ALIMENTARES E EFEITOS SOBRE FATORES DE TRANSCRIÇÃO GÊNICA	
Joilane Alves Pereira-Freire	
Ana Cibele Pereira Sousa	
Rafaella Cristhine Pordeus Luna	
Fernanda Maria de Carvalho Ribeiro	
George Laylson da Silva Oliveira	
Stella Regina Arcanjo Medeiros	
DOI 10.22533/at.ed.9732009042	
CAPÍTULO 3	32
PERFIL FARMACOTOXICOLÓGICO E DANOS EM SISTEMAS ORGÂNICOS	
Nárcia Mariana Fonseca Nunes	
Joilane Alves Pereira-Freire	
Jurandy do Nascimento Silva	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
DOI 10.22533/at.ed.9732009043	
CAPÍTULO 4	61
MECANISMOS DE INSTABILIDADE GENÔMICA	
Ana Amélia de Carvalho Melo Cavalcante	
Antônia Maria das Graças Lopes Citó	
Maria das Graças Freire de Medeiros	
Márcia Fernanda Correia Jardim Paz	
Maria dos Remédios Mendes Brito	
Kátia da Conceição Machado	
Ranyelison Silva Machado	
Maria Luisa Lima Barreto do Nascimento	
Ag-Anne Pereira Melo de Menezes	
Antonielly Campinho dos Reis	
João Marcelo de Castro e Sousa	
DOI 10.22533/at.ed.9732009044	
CAPÍTULO 5	82
AÇÕES NEURO-HORMONAIIS E COMPORTAMENTAIS DOS ADITIVOS ALIMENTARES	
Antonia Amanda Cardoso de Almeida	
Vivianne Rodrigues Amorim	
Rayran Walter Ramos de Sousa	
Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
DOI 10.22533/at.ed.9732009045	

CAPÍTULO 6	106
A INFLUÊNCIA DE ADITIVOS ALIMENTARES NA QUALIDADE DO SONO: ASPECTOS CLÍNICOS E MECANISMOS DE AÇÃO	
Renato Mendes dos Santos	
Thially Braga Gonçalves	
Clinton Henry Colaço Conegundes	
Edvaldo Lucas da Costa Silva	
William Caracas Moreira	
John Fontenele Araújo	
DOI 10.22533/at.ed.9732009046	
CAPÍTULO 7	121
EFEITOS DE ADITIVOS ALIMENTARES NA MICROBIOTA INTESTINAL	
Thially Braga Gonçalves	
Renato Mendes dos Santos	
Emanuel Victor Cordeiro da Costa Silva	
Ana Patrícia de Alencar Rêgo	
Renata Kelly dos Santos e Silva	
Rute Emanuela da Rocha	
Maria Clara Feijó de Figueiredo	
João Matheus Ferreira do Nascimento	
Francilany Antonia Rodrigues Martins Neiva	
Joilane Alves Pereira-Freire	
DOI 10.22533/at.ed.9732009047	
CAPÍTULO 8	142
AÇÕES TOXICOLÓGICAS DOS ADITIVOS ALIMENTARES NO SISTEMA CARDIOVASCULAR	
Railson Pereira Souza	
Rayran Walter Ramos de Sousa	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
Aldeídia Pereira de Oliveira	
DOI 10.22533/at.ed.9732009048	
SOBRE OS ORGANIZADORES.....	159

EFEITOS DE ADITIVOS ALIMENTARES NA MICROBIOTA INTESTINAL

Data de aceite: 14/02/2020

Thially Braga Gonçalves

Departamento de Medicina, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

thially@gmail.com

Renato Mendes dos Santos

Departamento de Medicina, Núcleo de Estudos em Saúde Pública, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

Emanuel Victor Cordeiro da Costa Silva

Departamento de Medicina, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

Ana Patrícia de Alencar Rêgo

Departamento de Enfermagem, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

Renata Kelly dos Santos e Silva

Departamento de Enfermagem, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

Rute Emanuela da Rocha

Departamento de Nutrição, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

Maria Clara Feijó de Figueiredo

Departamento de Nutrição, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

João Matheus Ferreira do Nascimento

Departamento de Enfermagem, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

Francilany Antonia Rodrigues Martins Neiva

Departamento de Nutrição, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

Joilane Alves Pereira-Freire

Departamento de Nutrição, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Universidade Federal do Piauí, Picos – PI.

RESUMO: O advento da industrialização e do acelerado modo de vida da população na sociedade moderna contribuíram para uma maior produção, uso e comercialização de aditivos alimentares presentes em alimentos instantâneos e industrializados. Este estudo objetivou demonstrar os efeitos dos aditivos químicos na microbiota intestinal e os seus diferentes impactos no organismo. O uso desenfreado dos aditivos em alimentos está ligado a fortes alterações da microbiota intestinal, e podem estar relacionados ao desenvolvimento de enfermidades como disbiose, câncer, refluxos gastroesofágicos, doenças inflamatórias e alterações do eixo cérebro-intestino. Alterações estas ocasionadas

pela modificação na permeabilidade intestinal e redução do pH, as quais estimulam a proliferação de bactérias patogênicas, reduzem o número de bactérias benéficas e provocam o acúmulo de substâncias tóxicas no organismo. Desse modo, os aditivos alimentares apresentam efeitos deletérios e negativos no estado de saúde do indivíduo, sendo imprescindível o seu estudo e sua aplicabilidade de forma responsável.

PALAVRAS-CHAVE: Microbiota Intestinal. Disbiose. Obesidade. Câncer.

EFFECTS OF FOOD ADDITIVES ON THE INTESTINAL MICROBIOTA

ABSTRACT: The dawn of industrialization and the accelerated way of life in the modern society contributed to increased production, use and marketing of food additives, which will be present in instant foods and processed foods. This study aimed to demonstrate the effects of food additives on the intestinal microbiota and their different impacts. The extensive use of food additives is linked to strong changes in intestinal microbiota, which may be related to the development of numerous diseases, such as dysbiosis, cancer, gastroesophageal reflux, inflammatory diseases and alterations of the brain-intestine axis. These changes, which are caused by changes in intestinal permeability, reduction of pH and other factors, may stimulate the proliferation of pathogenic bacteria, reduce the number of beneficial ones and increase accumulation of toxic substances in the body. Thus, food additives cause strong effects on individual health status, and their study and applicability in a responsible way is essential.

KEYWORDS: Gut Microbiota. Dysbiosis. Obesity. Cancer.

1 | INTRODUÇÃO

O hábito alimentar do brasileiro foi redefinido a partir do surgimento da indústria alimentar e marcado pelo consumo excessivo de produtos processados, em detrimento de produtos regionais e naturais, principalmente nos grandes centros urbanos, onde a produção de alimentos e a dieta humana mudaram significativamente ao longo da história (RENEWICK et al., 2013).

O início do século XX representou um marco para a história do Brasil, o qual passou por profundas modificações em diversos setores da sociedade. A recente promulgação da Lei Aurea em 1888, assim como a Proclamação da República em 1889 abalaram as estruturas de um país que ainda era predominantemente rural (FREYRE, 2004). As cidades brasileiras, que ainda resistiam ao processo de urbanização, foram tomadas por escravos libertos, imigrantes italianos e japoneses, que chegaram para a substituir a mão de obra anteriormente utilizada, assim como, também, por um latente desejo de desenvolvimento de uma indústria local. O acender das luzes dos anos 1900, iluminaria o início do processo de industrialização que

tomaria forma no governo de Getúlio Vargas, na década de 40, assim como daria visibilidade ao processo de urbanização que se intensificava no sudeste do país. Essa realidade é retratada na obra modernista “Os Operários” de Tarsila do Amaral, a qual evidenciava a diversidade da matriz populacional brasileira juntamente com o processo industrial (PRADO-JÚNIOR, 1994).

Para dar lastro a esse processo de crescimento, fez-se necessário a implementação de novas tecnologias que amparassem as demandas da crescente população que se adensava nas deficitárias cidades brasileiras. Dentre essas demandas, destaca-se a alimentícia, a qual representava um imenso desafio para os governos, uma vez que a produção agrícola não conseguia acompanhar os largos passos da demanda populacional. O reflexo desse descompasso foi o aumento nos indicadores da fome no país, fato esse que pode ser comprovado pelo índice de desnutrição em crianças menores de 5 anos de idade do IBGE, ao passo que alcançou o status de país urbanizado, na década de 70 (**Figura 1**) (IBGE, 2010).

Sob essa perspectiva, surgiram movimentos como a Revolução Verde, colocando-se como uma promessa para erradicação da fome no país, através do uso de tecnologias como a utilização de aditivos alimentares para ampliar a oferta de alimentos. A introdução de novas ferramentas no manejo da agricultura do Brasil, assim como no padrão de consumo da população Brasileira – advindas do processo de Globalização – modificaram os hábitos alimentares da sociedade, a qual se adequava à dinâmica do mundo globalizado (CASTRO, 1984; SANTOS, 2003; FURTADO, 1998).

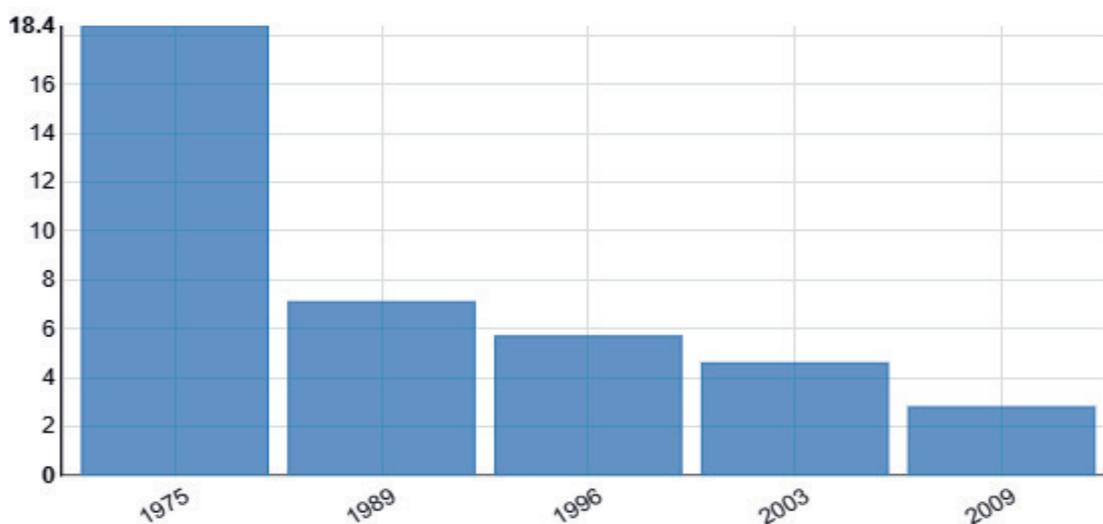


Figura 1 - Prevalência de desnutrição total em crianças menores de 5 anos de idade (%) entre 1975 e 2009. Fonte: IBGE.

Ao longo dessas modificações, o organismo humano também sofreu alterações,

passando a exigir maior capacidade nutricional a fim de suportar desequilíbrios como poluição ambiental, estresse físico, emocional e aumento no consumo de alimentos com fatores antinutricionais e industrializados. No entanto, o uso desenfreado de alimentos com grandes quantidades de aditivos alimentares, representa risco à saúde e preocupação quanto aos danos que podem ser causados por esses a longo prazo (ALMEIDA et al., 2009).

A microbiota intestinal é composta por bactérias que possuem um importante papel em vários processos metabólicos normais no organismo humano bem como atuando também em doenças, tais como a obesidade e comorbidades que a acompanham a exemplo de esteatose hepática, diabetes e eventos cardiovasculares (BINNS, 2013). Os hábitos alimentares, como o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos são componentes que irão interferir na composição e equilíbrio da flora intestinal. Além disso, os fatores não-alimentares, como estresse, idade, exercícios físicos, antibióticos e condições climáticas, podem alterar esse equilíbrio e culminar em disbiose e outras enfermidades como diabetes, alergias, artrite reumatoide, doença inflamatória e câncer (TOMASELLO et al., 2016).

A dieta é o principal fator regulador da microbiota intestinal. Refeições ricas em aditivos alimentares e alimentos processados podem alterar drasticamente o equilíbrio dessa microbiota, produzindo sintomas e causando enfermidades. Os aditivos em alimentos podem alterar o pH e o número de bactérias benéficas e patogênicas, interferindo na saúde da flora intestinal como um todo, fato este, que pode levar ao desencadeamento de patologias. Autores relatam que o uso desenfreado de aditivos está associado ao acelerado ritmo da vida humana, que necessita de produtos industrializados com maior tempo de conservação, os quais proporcionam uma alimentação mais rápida e prática (FRANÇA et al., 2012; SAAVEDRA et al., 2018).

O consumo de aditivos na alimentação está associado ao desenvolvimento de comorbidades (YADAV et al., 2016) e alterações na microbiota intestinal, portanto, é importante ter um olhar diferenciado quanto ao uso excessivo desses produtos, bem como possíveis consequências à microbiota intestinal e saúde humana, sobretudo, quando usados a longo prazo. Assim, é necessário entender melhor a sua importância, tipos e formas de utilização e os respectivos modos de impactar a qualidade de vida e saúde das pessoas, fato este que justifica a pesquisa em questão, a qual tem por objetivo demonstrar o uso dos aditivos alimentares e a sua interferência na microbiota intestinal.

2 | MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota gastrointestinal, microflora ou microbioma gastrointestinal, consiste em uma cadeia de microrganismos que habitam o trato digestivo, desde a cavidade oral até o colón. Eles constituem um ecossistema metabolicamente ativo e complexo, formado por bactérias, vírus, fungos, parasitas e algumas células eucariontes, que colonizam o trato digestivo humano logo após o nascimento. Dessa forma, a microbiota forma uma associação dinâmica de benefícios mútuos, simbiose, na qual difere o organismo humano dos demais, o que resulta na manutenção imunológica, metabólica e das funções motoras, também age na recuperação, digestão e absorção de nutrientes, bem como, no colapso molecular. Além disso, pode evitar a carcinogênese através destas atividades biológicas (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017).

A estrutura e composição da microbiota intestinal variam ao longo da existência, com influência da idade, à alimentação, às doenças e comorbidades. Nos três primeiros anos de idade, os microrganismos que habitam o trato gastrointestinal dependem basicamente da interação indivíduo e ambiente. Após isso, a microflora expressa aspecto semelhante com aquela observada nos indivíduos adultos. No entanto, na idade adulta, a estrutura e composição da microbiota são relativamente estáveis, sendo improvável a colonização por um microrganismo não autóctone. Nessa fase, em geral, há uma proporção maior de bactérias do filo Firmicutes em relação àquelas do filo Bacteroidetes (OLIVEIRA; HAMMES, 2016).

As bactérias com o potencial patogênico surgem de várias formas no intestino, uma delas é pelo hábito de ingerir líquidos durante as refeições, e na primeira hora seguinte ao seu término. Pois além de reduzir a produção de saliva, também neutraliza a acidez estomacal, responsáveis pelo processo de digestão e absorção. Outra forma de causar o desenvolvimento desses patógenos é através da alimentação desequilibrada pobre em fibras e antioxidantes, com baixo consumo de verduras, legumes e frutas. Outros fatores que contribuem, é o consumo elevado de açúcares, produtos industrializados e excesso na ingestão de gorduras, proteínas e álcool (SOUZA; MARTINELLI, 2016).

Por outro lado, existem as bactérias benéficas que, além de estarem envolvidas em diversas atividades metabólicas e imunológicas, também auxiliam na biodisponibilidade de nutrientes. Estas recebem substratos de alimentos simbióticos, que servem de suplemento, e prebióticos, que são alimentos não digeríveis pelo organismo humano, como as fibras e alimentos semelhantes, como frutanos do tipo inulina, galacto-oligossacarídeos e fruto-oligossacarídeos. Esses prebióticos têm como papel primordial, estimular o crescimento das bactérias benéficas, como as bifidobactérias e os lactobacilos, que modulam várias propriedades do sistema

imunológico (SOUZA; MARTINELLI, 2016).

A microbiota atua como barreira contra agentes agressivos, através da produção de substâncias inibitórias, com a finalidade de impedir a penetração desses patógenos na mucosa intestinal sendo representado por uma gama de microrganismos que recobrem todo o trato gastrointestinal. Contudo, o genoma microbiano, permite com que os agentes da microbiota executem várias atividades metabólicas que não são codificadas pelo genoma humano e, portanto, estas ações podem ser benéficas para o hospedeiro. O mesmo codifica 3 a 4 milhões de genes, ou cerca de 150 vezes mais do que o genoma humano (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017).

O genoma microbiano é conhecido como metagenoma intestinal, o qual desempenha uma função crítica na saúde e doença humana (CHEN et al., 2017). Contudo, cada bactéria do trato gastrointestinal carrega consigo uma quantidade de genes, podendo ela ser benéfica, quando presente em intestino de pessoas saudáveis, como as espécies: *Bacteroides massiliensis*, *Stoquefichus massiliensis* e *Bacteroides coprocola*, as quais possuem cerca de 70 genes, entre outras espécies. Além disso, as bactérias podem ser classificadas, também, como não benéficas, quando estas têm o poder de causar doenças como diabetes, câncer ou Parkinson, como as bactérias: *Christensenella minuta*, *Catabacter hongkongensis*, *Lactobacillus mucosae*, *Ruminococcus bromii* e *Cinnamivorans papillibacter* (PETROV et al., 2017).

Portanto, o microbioma gastrointestinal promove a consolidação da barreira intestinal e a proteção contra agentes tóxicos, por meio da isenção competitiva nos locais de ocupação, que atuam no combate às substâncias estranhas ao organismo, como alimentos mal digeridos, devido a composição da microbiota, como imunoglobulinas IgA, tecido linfóide intestinal (GALT) e células efectoras como macrófagos, mastócitos e linfócitos. Em contrapartida, a desintegração e a permeabilidade da barreira intestinal favorecem a entrada de moléculas potencialmente envolvidas no disparo de resposta inflamatória, desencadeando distúrbios, como: redução dos movimentos intestinais, supercrescimento bacteriano, translocação bacteriana, refluxo gastroesofágico e alterações no eixo cérebro-intestino (OLIVEIRA; HAMMES, 2016) (**Figura 2**).

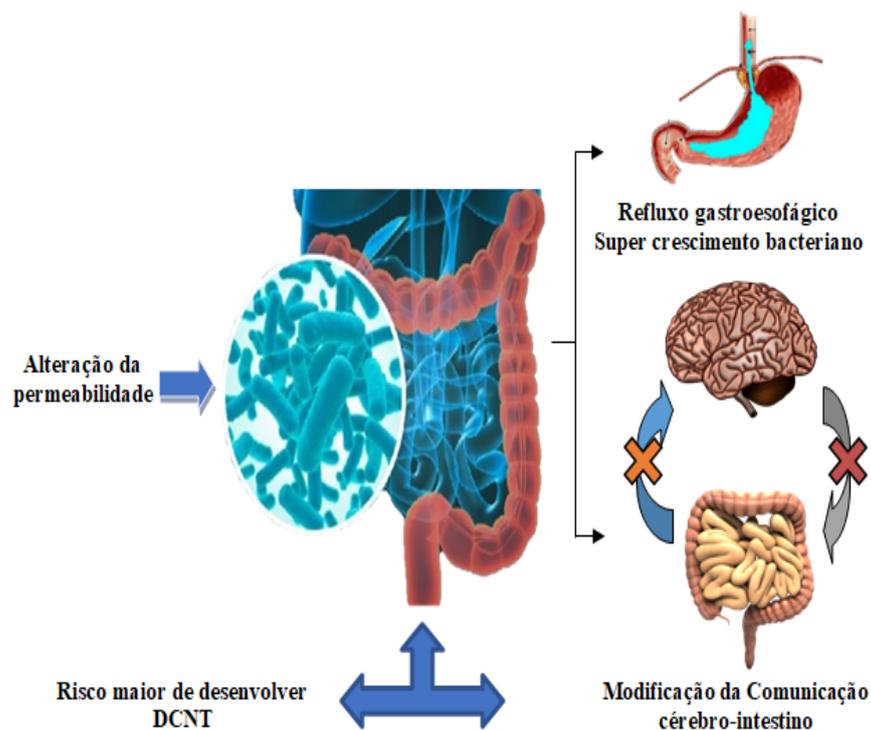


Figura 2 - Distúrbios desencadeados pela alteração da permeabilidade da barreira intestinal.

De acordo com Frota et al. (2015), a microbiota pode ser modificada através da dieta, de modo que a ingestão de calorias em excesso propicia a proliferação de bactérias, capazes de causar inflamações, como as desordens metabólicas, devido às alterações na sua composição, provocando, assim, o desenvolvimento da obesidade. Tal doença pode ser influenciada pelo crescimento de dois filos principais de bactérias que agem na atividade metabólica intestinal, Bacteroidetes e as Firmicutes, que desempenham o papel de remoção e estocagem das calorias ingeridas. Esses filos constituem 90% das bactérias que habitam o intestino humano.

Existe uma associação entre a microbiota gastrointestinal e câncer de mama, devido às alterações hormonais, pois o estrogênio é secretado pela bile e metabolizado no intestino, pelo conjunto de genes microbianos, chamado de estroboloma. Esses genes microbianos são capazes de produzir enzimas metabolizadoras de estrogênio, conhecidos como “Estroboloma”, que são potenciais biomarcadores para diversas patologias metabólicas. Os estrógenos em nosso corpo são absorvidos pelo fígado através da primeira-passagem e biotransformados (metilação, hidroxilação e conjugação) em metabólitos com diferentes afinidades com os receptores de estrógenos. O Estroboloma teria o potencial de alterar essa biotransformação, um fator de risco para o desenvolvimento de câncer, principalmente devido ao acúmulo de estrógenos, causado pela escassez dos genes microbianos (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017) (**Figura 3**).

Também tem sido investigado o papel da microbiota intestinal na homeostasia dos níveis sistêmicos de estrogênio através do ciclo entero-hepático, os autores

consideraram que esta população microbiana é essencial. A microbiota intestinal pode influenciar o risco de câncer de mama, pela alteração do metabolismo, ciclo de estrogênios e sistema imune. Os autores consideram que o seu envolvimento na carcinogênese o torna um potencial alvo para a intervenção, prevenção e tratamento (**Figura 3**) (FERNSTRAND et al., 2017; GOEDERT et al., 2018).

Os desequilíbrios nas regulações de imunidade e estado nutricional de excesso de peso a obesidade, devido ao alto teor de gordura, baixo consumo de alimentos simbióticos e uso excessivo de industrializados com a presença de aditivos químicos, podem influenciar também no crescimento do tumor, pois todos esses fatores influenciam e alteram a composição da microbiota intestinal (OLIVEIRA; HAMMES, 2016; PASSOS; MORAES-FILHO, 2017).

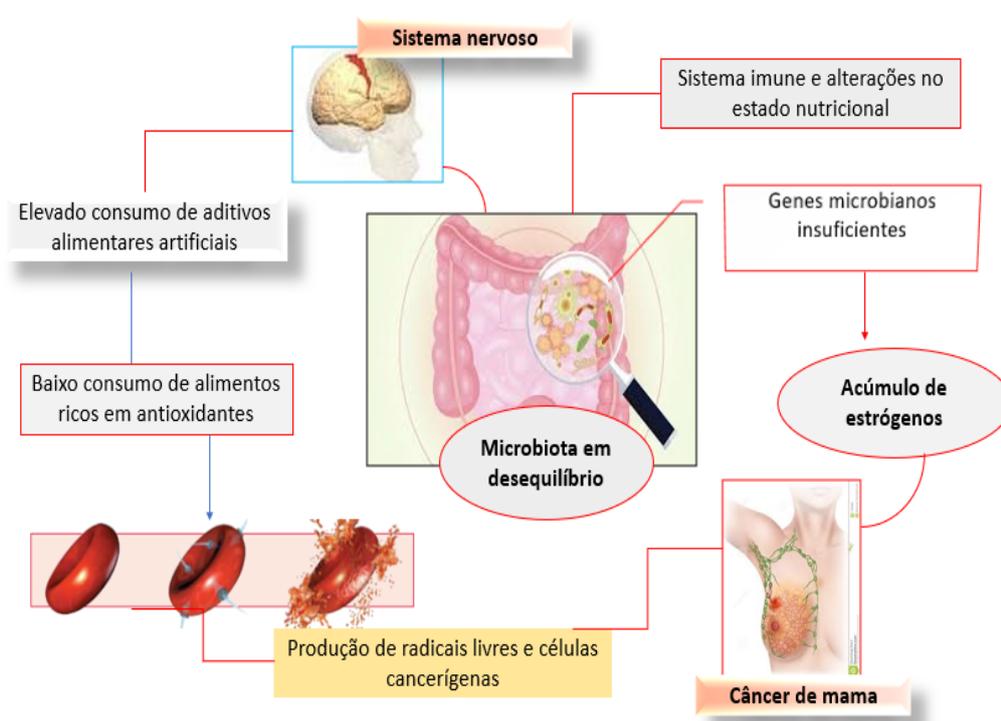


Figura 3 - Relação entre microbiota, câncer de mama e regulações do sistema nervoso e imune.

3 | ADITIVOS ALIMENTARES, MICROBIOTA INTESTINAL E PRINCIPAIS DISTÚRBIOS RELACIONADOS À SAÚDE

As pesquisas sobre o microbioma do intestino humano aumentaram significativamente ao longo dos últimos anos com as novas descobertas em tecnologia, isso graças aos inúmeros benefícios à saúde do hospedeiro que vêm sendo encontrados nessa relação simbiótica. As descobertas buscaram evidenciar que a microbiota não só produz metabólitos que podem favorecer a fisiologia do hospedeiro, mas que esses metabólitos também exercem um papel primordial no

sistema imunológico e no metabolismo energético por meio de uma série complexa de interações bioquímicas. Essas interações podem ter grande influência na saúde ou no risco de aparecimento de doença crônica no hospedeiro (ROWLAND et al., 2017; SAWICKI et al., 2017). Vale ressaltar que existem estudos e uma série de questionamentos a respeito dos aditivos alimentares que os consideram como tóxicos se não forem utilizados dentro de seus limites de segurança, podendo oferecer riscos aos consumidores, em especial aos indivíduos alérgicos a estas substâncias (YADAV et al., 2016).

Uma vez que os atributos sensoriais implicam diretamente na decisão de compra, logicamente as cores dos alimentos influenciam neste processo de escolha e, sabendo disso, as indústrias utilizam corantes, os quais possuem função de acentuar a coloração dos alimentos para que o consumidor se sinta atraído a obter o mesmo. Dentre os corantes utilizados em alimentos, estes podem ser extraídos de forma natural ou sintética (POLÔNIO; PERES, 2009). Estes mesmos autores apontam reações adversas aos aditivos, quer seja aguda ou crônica, tais como reações tóxicas no metabolismo por causa de alergias, alterações no comportamento, em geral, e carcinogenicidade, essa última observada em longo prazo (IAMARINO et al., 2015).

Portanto, maus hábitos de vida como consumo de bebidas alcoólicas, tabaco, além de alimentação rica em gorduras saturadas e nitritos, são fatores de risco à saúde. A alta ingestão de nitrato, composto amplamente encontrado em carnes e produtos cárneos, pode estar associada com o câncer de estômago. Após a redução a nitrito, reação produtora de agentes nitrosantes, este reagirá com as aminas ingeridas na dieta, formando as nitrosaminas, que são potentes carcinógenos, e apresentam ação teratogênica e mutagênica. Inúmeros alimentos propiciam a formação de n-nitrosaminas e é importante destacar que a Legislação Brasileira permite o uso desses aditivos, classificando-os como agentes conservadores determinando que a soma dos nitritos e nitratos, determinados como resíduo máximo, não deve superar 0,015g/100g, expressa como nitrito de sódio (BRASIL, 2019).

Esses sais de nitrato e nitrito são exemplos de corantes e atuam na produção de alimentos embutidos por conferir coloração rosada, além de atuar como agentes antibióticos com função bacteriostática, por inibir a multiplicação de *Clostridium botulinum* (SCHEIBLER et al., 2013; IAMARINO et al., 2015). O nitrito de sódio (NaNO_2) possui maior toxicidade, quando comparado ao nitrato, devido sua atividade de produção de metahemoglobina permitindo que a hemoglobina seja menos efetiva para realizar o transporte de oxigênio para o organismo, quando consumido em excesso (CARTAXO, 2015).

3.1 Disbiose intestinal

Alterações no ecossistema bacteriano intestinal podem ocorrer por vários fatores, internos ou externos ao homem, como o tipo de parto, a alimentação, o uso de antibióticos, de prebióticos e de probióticos, idade, estresse, fatores genéticos, entre outros. A modificação em decorrência de alguns desses fatores pode levar a alteração da microbiota, no qual ocorrerá redução de bactérias benéficas e aumento de patógenos, portanto, apresentando um quadro de disbiose intestinal (ZHANG, 2015).

Modificações na fisiologia intestinal têm como consequência o desequilíbrio da microbiota intestinal, provocando o aumento de bactérias malélicas, configurando situação de risco. Uma parte destas bactérias podem se abrigar no intestino delgado, provocando alto prejuízo da função digestiva e a combinação de toxinas com proteínas. Este processo é designado como disbiose, um distúrbio cada vez mais encontrado no diagnóstico de várias doenças e caracterizado pela disfunção colônica devido à modificação da microbiota do intestino, na qual ocorre predominância das bactérias patogênicas sobre as bactérias benéficas (ALMEIDA et al., 2009; ALONSO; GUARNER, 2013; FLESCHE et al., 2014).

As alterações na composição dos microrganismos contidos no intestino acabam comprometendo a modulação do sistema imunológico, podendo instigar o desenvolvimento de doenças inflamatórias, autoimunes ou atópicas. A sociedade industrializada tem proporcionado grande prevalência destas doenças, e dados epidemiológicos mostram que este aumento tem relação íntima com as mudanças ambientais e no estilo de vida (FRANCINO, 2014).

A composição da microbiota pode sofrer mudanças e essas alterações acontecem sob total influência da dieta, uso de medicamentos e infecção invasiva por meio de patógenos. Como consequência, as ações moduladoras sobre o sistema imune têm ajudado bastante para o desenvolvimento de inflamações crônicas e doenças autoimunes. Sendo assim, quando relacionada com uma condição de predisposição genética coligada a outros mecanismos biológicos, a disbiose pode desencadear a progressão de doenças (JAIN; WALKER, 2015).

Adoçantes artificiais estão entre os aditivos alimentares mais consumidos do mundo. Ao proporcionar sabor doce, isento ou de baixa caloria, são aliados importantes no tratamento dietético do diabetes e de indivíduos que desejam restringir consumo calórico. Novas evidências sugerem que a intolerância à glicose, induzida por adoçantes, é mediada por alterações na composição e funcionamento da microbiota intestinal. É possível que substitutos da sacarose interfiram na diversidade de bactérias comensais e favoreçam a formação de disbiose intestinal (SUEZ et al., 2014).

Para comprovar essa hipótese, animais de laboratório receberam bebidas acrescidas de sacarina, sucralose e aspartame, na dose ajustada de 5mg/Kg. Após 5 semanas, houve aumento significativo da intolerância à glicose em todos os grupos que receberam adoçantes. Posteriormente, foi realizado transplante fecal, que transferiu a configuração microbiana de camundongos que receberam adoçantes para animais controles (*germ free*) (SUEZ et al., 2014). Seis dias após o transplante, animais que receberam sacarina replicaram tolerância à glicose diminuída. Em comparação com todos os grupos, a microbiota de animais que receberam sacarina apresentou disbiose considerável, com aumento de mais de 40 unidades taxonômicas operacionais (**Figura 4**).

Foi encontrada maior proliferação de espécies patogênicas como *Staphylococcus aureus*, *Providencia rettgeri*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides fragilis* e *Parabacteroides distasonis* (SUEZ et al., 2014).

3.2 Obesidade, disbiose e o papel da qualidade da dieta

Doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial, dislipidemia e doença cardiovascular aterosclerótica, assumem importância crescente na saúde pública mundial em decorrência de suas incapacitações e mortalidade precoce. A adiposidade corporal excessiva tem papel central na gênese dessas doenças, sendo alarmante o aumento das cifras de obesidade no Brasil e no mundo (IBGE, 2010). Os determinantes de obesidade são múltiplos, envolvendo fatores genéticos e ambientais, dentre os quais se destacam as dietas com alta densidade energética e a inatividade física. O papel das bactérias que colonizam o intestino humano como agentes etiopatogênicos desta e de outras DCNTs ganha destaque por representarem alvo potencial de intervenção (BACKHED et al., 2004; CANI et al., 2007).

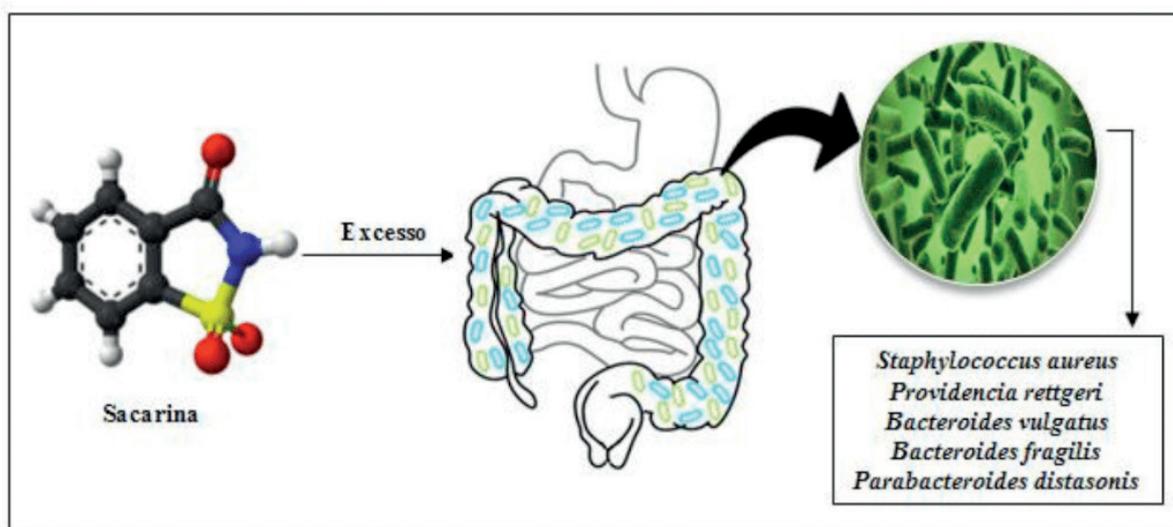


Figura 4 - Mecanismo de disbiose desencadeada por excesso de sacarina.

Já é consenso que a microbiota intestinal humana é composta de aproximadamente 100 trilhões de bactérias envolvendo mais de mil espécies e apresenta uma relação de simbiose com o organismo. Ela auxilia e contribui para o metabolismo de forma geral, exercendo importante função em converter o alimento em nutrientes e energia (SILVA et al., 2013). É relatado que pessoas obesas e magras apresentam microbiotas distintas (DIBAISE et al., 2008). Portanto, na obesidade, a composição da microbiota intestinal parece exercer papel relevante no ganho de peso, visto que, algumas espécies de bactérias e fungos que habitam o intestino humano são capazes de reabsorver amido e açúcar no cólon (KERCHER; GARCIA, 2016).

Alguns estudos reforçam ainda a relação entre distúrbios intestinais e o ganho de peso excessivo, mostrando a relevância em manter a microbiota saudável para prevenção de doenças crônicas (SOUZA; FERNANDES, 2015; KERCHER; GARCIA, 2016; WEISS; HENNET, 2017). O perfil dietético rico em alimentos industrializados é promotor de alterações na microbiota intestinal e, de fato, os excessos alimentares, especialmente dietas ricas em gorduras e açúcares, assim como, possíveis deficiências nutricionais indutoras de carências, podem promover desequilíbrio na funcionalidade e metabolismo do organismo (WEISS; HENNET, 2017).

O tratamento da disbiose intestinal pode ser realizado com a utilização de medicamentos e através de mudanças nos hábitos alimentares. Recomenda-se, portanto, o consumo de alimentos orgânicos, livres de agrotóxicos e de aditivos (nitratos, nitritos, glutamato e sulfitos), isenta de alimentos industrializados e de caráter irritativo. Dentro desse contexto, a melhor estratégia nutricional é a utilização dos simbióticos, que são formados por prebióticos e probióticos. Os prebióticos são considerados componentes alimentares não digeríveis, os quais estimulam seletivamente a proliferação ou atividade de bactérias benéficas no ambiente intestinal, promovendo benefícios marcantes na saúde do hospedeiro (SOUZA; FERNANDES, 2015).

Probióticos são microrganismos vivos, que colonizam o intestino, e que possuem efeitos benéficos na saúde humana, quando administrados em doses adequadas (SOUZA; FERNANDES, 2015). Apresentam importante influência no restabelecimento e manutenção da microbiota intestinal através de efeitos físicos, antimicrobianos, e imunitários, vantajosos para o hospedeiro, cujos mecanismos de ação são ainda imprecisos (microbiota, probióticos, saúde) (VIEIRA, 2016).

3.3 Câncer, disbiose e o consumo de aditivos

A mudança no hábito alimentar da população brasileira, ocorrida nas últimas décadas, tem atraído a atenção dos órgãos reguladores e da comunidade científica como um todo, pois a substituição de alimentos *in natura* por alimentos processados vem contribuindo de forma contundente para o empobrecimento da dieta e o aumento de DCNT, inclusive a associação de alguns tipos de câncer com a alimentação rica em alimentos ultra processados e com aditivos químicos em sua composição (POLÔNIO; PERES, 2009; HONORATO et al., 2013).

O câncer se forma lentamente podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa forme um tumor visível e por conta disso conforme a idade vai aumentando o risco de desenvolver câncer também aumenta. Praticamente 63% de pacientes que desenvolveram câncer tem mais de 65 anos e outros cerca de 36% tem mais de 75 anos (CANDIDO et al., 2016). A carcinogênese é caracterizada como um processo dinâmico, onde acontece múltiplas etapas envolvendo as alterações celulares, moleculares e morfológicas, onde as mesmas são sustentadas por modificações na expressão de genes que coordenam atividades essenciais da célula, como proliferação, diferenciação e apoptose. O processo de carcinogênese é dividido em três etapas: iniciação, promoção e progressão (ZILIOTTO, 2008).

Ultimamente vem se discutindo muito sobre a probabilidade de nitratos e nitritos desenvolverem câncer em seres humanos. Mas o desenvolvimento do câncer pode acontecer em qualquer lugar do corpo, fazendo com que alguns órgãos sejam mais afetados do que outros. Porém, no Brasil os tipos de câncer mais comuns são: da cavidade oral, de esôfago, de estômago, de mama, de pele do tipo melanoma, de próstata, de pulmão, colo do útero e leucemias. No entanto os cânceres de esôfago, estômago, colorretal e o câncer de mama são os que mais se originam através das nitrosaminas presentes nas carnes vermelhas processadas (INCA, 2019).

Os radicais livres têm sua produção durante a cadeia respiratória mitocondrial que com o tempo se acumulam e tem sua produção aumentada devido a diminuição da função das mitocôndrias. Ele também é uma molécula extremamente reativa, podendo provocar lesões oxidativas nos lipídios, proteínas e DNA, causando assim disfunção celular lenta e progressiva nos tecidos e nos códigos genéticos (SOUZA et al., 2017). Em estudo feito pela Universidade de Sorbonne em Paris, na França, observou-se que houve aumento de 10% do consumo de alimentos processados e, em consequência, elevou em 12% o número de casos de câncer de diversos tipos. Os pesquisadores concluíram que ao aumentar o consumo de alimentos embutidos eleva-se os riscos de câncer nos indivíduos que ingeriram tais alimentos industrializados (FUNIBER, 2018), podendo estar relacionado ao baixo consumo de antioxidantes (PEREIRA-FREIRE et al., 2018) e elevado consumo de aditivos

alimentares.

Dentre as consequências da disbiose, destacam-se a produção de toxinas pelas bactérias patogênicas e a diminuição de absorção dos nutrientes pela destruição da microbiota intestinal (FERREIRA, 2014). Estudos sugerem uma relação entre a disbiose intestinal com câncer, obesidade e síndrome do cólon irritável (FERREIRA, 2014; CONRADO et al., 2018). Particularmente no câncer, bactérias patogênicas produzem metabólitos carcinogênicos, que possuem ação genotóxica e mutagênica, como agentes alquilantes e compostos nitrosos, que contribuem para o desenvolvimento da doença. Acredita-se ainda que a ocorrência de câncer está associada ao grande período de exposição à disbiose (CONRADO et al., 2018).

3.4 Aditivos alimentares e agravos relacionados às respostas imunológicas

A crescente demanda por alimentos, somados a fatores logísticos de produção passou a exigir novos processos que garantissem não somente a qualidade dos gêneros produzidos, como também métodos que os conservassem por longos períodos de tempo, necessários para o transporte do local de origem até o consumidor final. O advento da Revolução Verde, na década de 60, possibilitou o desenvolvimento de substâncias químicas que agregavam características aos alimentos produzidos, tais como os conservantes à base de nitrito e sulfitos. À época dessa transformação, a ausência de regulação ou controle na utilização desses compostos químicos resultou em graves consequências à saúde dos indivíduos expostos a esses alimentos (CONTE, 2016). Essa realidade persistiu ao tempo, fazendo-se presente na atualidade, uma vez que a literatura científica já correlaciona a destruição da microbiota intestinal frente ao uso excessivo de aditivos alimentares (HRNCIROVA et al., 2019).

De início, é fundamental compreender que diversos aditivos químicos impactam negativamente a microbiota intestinal. Tal fato se deve às modificações químicas, a nível molecular, realizada pelos compostos adicionados nas colônias bacterianas que se fazem presentes no intestino, as quais podem resultar em alterações na sua estrutura ou mesmo na sua completa destruição. Esse prisma compromete toda a estabilidade do organismo, uma vez que esses seres vivem em simbiose com o corpo humano, desempenhando assim, atividades fundamentais, como a imunológica (HRNCIROVA et al., 2019).

A utilização de aditivos químicos à base de compostos nitrogenados, ao passo que representou um marco na conservação dos alimentos, passou a representar um risco à microbiota intestinal, uma vez que o nitrito de sódio e suas combinações com outros compostos são potentes antimicrobianos. Isso ocorre porque esse componente químico destrói, em específico, colônias de *Bacteroides coprocola*, as

quais perfazem também a microbiota intestinal. O seu mecanismo de destruição está relacionado com alterações na permeabilidade da membrana plasmática (fato que interfere no transporte de substâncias), na inativação de enzimas específicas e na interferência de mecanismos genéticos. Na medida em que se compreende a microbiota intestinal como “anfitrião” do sistema imune, percebe-se a susceptibilidade deste à exposição de aditivos alimentares à base de compostos nitrogenados. Esse prisma favorece o acometimento de agravos relacionados a respostas imunológicas, como as alergias, que podem ser desencadeadas ou não pela imunoglobulina E, embora não esteja claro qual desses é mais atuante (SOLÉ, 2018; ANDREOZZI et al., 2019).

Percebe-se, ainda, que além dos compostos nitrogenados, outros tipos de conservantes e corantes podem desencadear reações imunológicas, tais como os sulfitos e corantes como o urucum. Os mecanismos de atuação na microbiota intestinal são semelhantes aos supracitados. Embora frequentemente se relacione a atuação dos aditivos alimentares com as alergias, os relatos que as relacionam e as confirmam são raros e descritos de maneira isolada. Aos acometidos por esse agravo quando relacionado aos aditivos alimentares, a manifestação de urticárias, angioedemas, asma ou anafilaxia são raras, embora seja mais prevalente em crianças (SOLÉ, 2018).

4 | IMPACTO SOCIOECONÔMICO DO USO DE ADITIVOS ALIMENTARES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os aditivos alimentares são substâncias adicionadas propositalmente aos alimentos em qualquer etapa de produção a fim de provocar mudanças químicas, físicas e biológicas. Exemplos de benefícios alcançados são a melhora da textura, manutenção da salubridade, controle do equilíbrio ácido-base com o uso de reguladores de acidez; e coloração ou intensificação do sabor, como proporcionado pelos corantes e adoçantes. O uso de aditivos deve ser seguro para os consumidores que o incluem em sua dieta, não despertando preocupações para a saúde pública (COIMBRA et al., 2017).

Com baixo poder nutritivo, os alimentos ultraprocessados apresentam como vantagem os preços mais baixos quando comparado aos alimentos saudáveis, revelando a forte influência socioeconômica na adoção de dietas benéficas à saúde, deixando que àqueles sejam amplamente consumidos pela população menos amparada financeiramente. O uso de aditivos é cada vez mais difundido na alimentação humana, em contrapartida são produzidos desdobramentos complexos sobre a cultura, economia e saúde de toda a sociedade (RIBEIRO et al., 2017).

Aditivos como os adoçantes são usados para potencializar um extinto natural inerente ao homem, a preferência pelo sabor adocicado. Atualmente, a epidemia de distúrbios metabólicos corrente em países industrializados tem sido diretamente relacionada ao consumo de açúcares, sendo responsáveis pelo aumento dos casos de obesidade, doenças cardiovasculares, síndromes metabólicas, câncer de mama e cólon, doença renal e resistência à insulina. Um aditivo importante diz respeito ao xilitol, possuindo cerca de 95% da doçura da sacarose. Em todo o mundo, seu valor comercial é estimado em 670 milhões de dólares, com crescimento de 6% ao ano, espera-se que esse índice cresça até 2020 (CAROCHO et al., 2017).

A grande atratividade dos alimentos proporcionada pelos aditivos químicos, em relação a cor, sabor e textura, torna as crianças e adolescentes os maiores consumidores. Comumente empregado na produção de salgadinhos, hambúrgueres e refrigerantes, estão respectivamente os aditivos: glutamato monossódico, nitrato, nitrito e benzoato de sódio. Entre os efeitos gerados pela ingestão dessas substâncias, estão a interferência na função autonômica cardíaca, formação de compostos carcinogênicos, mutagênicos e teratogênicos, e ainda metahemoglobinemia (CONTE, 2016).

Acessulfame K corresponde a um dos edulcorantes sintéticos mais utilizados por seu poder adoçante ser 200 vezes superior ao da sacarose. Seu alto consumo gera especial preocupação pelo fato de não ser metabolizado pelo organismo humano, com sua excreta ocorrendo de forma inalterada, atinge concentrações alarmantes em águas superficiais. Ademais, resíduos gerados por sua inativação são ainda mais tóxicos que o próprio acessulfame K (RIBEIRO et al., 2017). Desse modo, nota-se que as indústrias alimentares estão diante de um grande desafio relacionado a controlar o potencial contaminante de águas e possivelmente amenizar os danos provocados pelo uso excessivo de tal substância.

Os corantes Amaranto, Tartazina e Eritrosina B são potencialmente nocivos à saúde humana, pois causam danos citotóxicos e genotóxicos (Anastácio et al., 2016). Eles agem degradando o DNA, provocam danos ao comportamento celular e afetam o metabolismo de cobaias usadas em experimentos, principalmente relacionado as funções enzimáticas, hepáticas e concentração de proteínas plasmáticas. Quando consumidas por crianças, tais substâncias aumentam a probabilidade de desenvolver hiperatividade, além de reações alérgicas (CONTE, 2016).

Alterações no padrão alimentar com aumento de produtos industrializados e diminuição da ingestão de frutas e hortaliças também reflete na saúde dos idosos. Hábitos alimentares que alteram a composição da microbiota intestinal aceleram o processo de envelhecimento, podendo comprometer a homeostase imune do hospedeiro e representar um fator negativo para a longevidade desta população (MELLO et al., 2016). Os chamados edulcorantes intensivos, adoçantes capazes de

atingir doçura intensa com pequenas doses, estão associados ao aumento de peso e risco de diabetes tipo 2 através da interação com receptores que desencadeiam secreção de insulina e, assim como outros aditivos, interferem na microbiota intestinal induzindo intolerância à glicose (CAROCHO et al., 2017).

Assim, é possível inferir que as perspectivas futuras sobre o uso de aditivos alimentares artificiais são complexas e seu uso deve ser regulamentado. Tal fato se deve à logística de produção alimentar em grande escala necessitar de meios baratos para produzir alimentos em massa com qualidade, e nesse contexto, as propriedades de conservação fornecidas pelos aditivos são fundamentais para garantir a oferta de alimentos em quantidade suficiente para a população. Diante dos efeitos adversos e danos citotóxicos e genotóxicos já comprovados, a biotecnologia e a indústria de alimentos têm grandes desafios a percorrer.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos aditivos serem substâncias reguladas para uso no Brasil, é explícito os sérios danos causados à saúde em virtude da utilização crescente e abusiva nos diversos gêneros alimentícios. Foi observado em estudos, agravos causados à microbiota intestinal, que irão ocasionar o surgimento de alergias, doenças autoimunes e disfunções da flora bacteriana do intestino, podendo gerar a disbiose e outras sintomatologias, bem como doenças crônicas como o câncer. Portanto, as consequências desse cenário poderão culminar no adoecimento da população e na sobrecarga do sistema de saúde. Assim, é de suma importância a pesquisa e as fiscalizações, no que diz respeito ao desenvolvimento e aplicabilidade dos aditivos nos alimentos e quais os danos citotóxicos ao organismo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. B.; MARINHO, C. B.; SOUZA, C. S.; CHEIB, V. B. P. **Disbiose intestinal**. Revista Brasileira de Nutrição Clínica, v.24, n.1, p.58-65, 2009.

ALMEIDA, P. G. **Alimentos industrializados versus saúde do consumidor**. Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, v.6, n.3, p.73-77, 2013.

ALONSO, V. R.; GUARNER, F. **Linking the gut microbiota to human health**. British Journal of Nutrition, v.109, n.1, p.821-826, 2013.

ANASTÁCIO, L. B. **Corantes Alimentícios Amarantho, Eritrosina B e Tartrazina, e seus possíveis Efeitos Maléficos à Saúde Humana**. Journal of Applied Pharmaceutical Sciences, v.2, n.3, p.16-30, 2016.

ANDREOZZI, L.; GIANNETTI, A.; CIPRIANI, F.; CAFFARELLI, C.; MASTRORILLI, C.; RICCI, G. **Hypersensitivity reactions to food and drug additives: problem or myth?** Acta Biomedica, v.90, n.3, p.80-90, 2019.

- BACKHED, F.; DING, H.; WANG, T.; HOOPER, L. V.; KOH, G. Y.; NAGY, A.; SEMENKOVICH, C. F.; GORDON, J. L. **The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v.101, n.44, p.15718-15723, 2004.
- BINNS, N. **Probiotics, prebiotics and the gut microbiota.** Europa: ILSI Europe Monograph Series. 2013. 44p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N. 272, de 14 de março de 2019.** Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/67378977/do1-2019-03-18-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-272-de-14-de-marco-de-2019-67378770>. Acesso em: 10 set. 2019.
- CANDIDO, C.; LUZ, G.; MACHADO, J.; CARGNIN, A. B. **A carcinogênese e o câncer de mama.** Revista Maiêutica, v.4, n.1, p.45-52, 2016.
- CANI, P. D.; NEYRINCK, A. M.; FAVA, F.; KNAUF, C.; BURCELIN, R. G.; TUOHY, K. M.; GIBSON, G. R.; DELZENNE, N. M. **Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia.** Diabetologia, v.50, n.11, p.2374-2383, 2007.
- CAROCHO, M.; MORALES, P.; FERREIRA, I. C. F. R. **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.
- CARTAXO, J. L. S. **Riscos associados aos níveis de nitritos em alimentos: uma revisão.** João Pessoa, 2015, p. 30. Monografia (Bacharelado em Farmácia). Centro De Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba (PB).
- CASTRO, J. **Geografia da fome: o dilema brasileiro: pão ou aço.** Rio de Janeiro: Antares, 1984. 348p.
- CHEN, Y.; LI, Z.; HU, S.; ZHANG, J.; WU, J.; SHAO, N.; BO, X.; NI, M.; YING, X. **Gut metagenomes of type 2 diabetic patients have characteristic single nucleotide polymorphism distribution in *Bacteroides coprocola*.** BioMed Central, v.5, n.15, p.1-7, 2017.
- COIMBRA, M. A.; OLIVEIRA, B. B. P. P.; POÇAS, F.; TEIXEIRA, A.; DELGADILLO, L. **Aditivos e contaminantes da cadeia alimentar: enquadramento legal, progressos relevantes e riscos emergentes. Riscos e alimentos: riscos emergentes.** Repositório Aberto da Universidade do Porto, n.14, p.36-43, 2017.
- CONRADO, B. Á.; SOUZA, S. A.; MALLET, A. C. T.; SOUZA, E. B.; NEVES, A. S.; SARON, M. L. G. **Disbiose Intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos.** Cadernos UniFOA, v.13, n.36, p.71-78, 2018.
- CONTE, F. A. **Efeitos do Consumo de aditivos químicos alimentares na saúde humana.** Revista Espaço Acadêmico, v.16, n.181, p.69-81, 2016.
- DIBASE, J. K.; ZHANG, H.; CROWELL, M. D.; KRAJMALNIK-BROWN, R.; DECKER, G. A.; RITTMANN, B. E. **Gut Microbiota and its possible relationship with Obesity.** Mayo Clinic Proceedings, v.83, n.4, p.460-469, 2008.
- FERNSTRAND, A. M.; BURY, D.; GARSSEN, J.; VERSTER, J. C. **Dietary intake of fibers: differential effects in men and women on perceived general health and immune functioning.** Food & Nutrition Research, v.61, n.1, p.1-7, 2017.
- FERREIRA, G. S. **Disbiose intestinal: aplicabilidade dos prebióticos e dos probióticos**

na recuperação e manutenção da microbiota intestinal. Palmas, 2014, p. 33. Monografia (Bacharelado em Ciências Farmacêuticas). Centro Universitário Luterano de Palmas (TO).

FLESCH, A. G. T.; POZIOMYCK, A. K.; DAMIN, D. C. **The therapeutic use of symbiotics.** Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v.27, n.3, p.206-209, 2014.

FRANÇA, F. C. O.; MENDES, A. C. R.; ANDRADE, I. S.; RIBEIRO, G. S.; PINHEIRO, I. B. **Mudanças dos hábitos alimentares provocados pela industrialização e o impacto sobre a saúde do brasileiro.** In: Alimentação e Cultura na Bahia. Bahia, 2012.

FRANCINO, M. P. **Early development of the gut microbiota and immune health.** Pathogens, v.3, n.3, p.769-790, 2014.

FREYRE, GILLBERTO. **Ordem e progresso.** 6 ed. São Paulo: Global, 2004

FROTA, K. M. G.; SOARES, N. R. M.; MUNIZ, V. R. C.; FONTENELLE, L. C.; CARVALHO, C. M. R. G. **Effect of prebiotics and probiotics on the gut microbiota and metabolic changes in obese individuals.** Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição, v.40, n.2, p.173-187, 2015.

FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA IBEROAMERICANA (FUNIBER). **Consumo de alimentos industrializados aumenta casos de câncer, segundo estudo.** 2018. Disponível em: <<https://blogs.funiber.org/pt/saude-e-nutricao/2018/03/26/funiber-alimentos-industrializados-cancer>>. Acesso em: 22 ago. 2018.

GOEDERT, J. J.; HUA, X.; BIELECKA, A.; OKAYASU, I.; MILNE, G. L.; JONES, G. S.; FUJIWARA, M.; SINHA, R.; WAN, Y.; XU, X.; RAVEL, J.; SHI, J.; PALM, N. W.; FEIGELSON, H. S. **Postmenopausal breast cancer and oestrogen associations with the IgA-coated and IgA-noncoated faecal microbiota.** *British Journal of Cancer*, v.118, n.4, p.471-479, 2018.

HONORATO, T. C.; BATISTA, E.; PIRES, T.; NASCIMENTO, K. O. **Aditivos alimentares: aplicações e toxicologia.** Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável, v.8, n.5, p.01-11, 2013.

HRNCIROVA, L.; HUDCOVIC, T.; SUKOVA, E.; MACHOVA, V.; TRCKOVA, E.; KREJSEK, J.; HRNCIR, T. **Human gut microbes are susceptible to antimicrobial food additives *in vitro*.** *Folia Microbiologica*, v.64, n.4, p.497-508, 2019.

IAMARINO, L. Z.; OLIVEIRA, M. C.; ANTUNES, M. M.; OLIVEIRA, M.; RODRIGUES, R. O.; ZANIN, C. I. C. B.; SCHIMILE, M.; LIMA, A. A. **Nitritos e nitratos em produtos cárneos enlatados e/ou embutidos.** *Gestão em Foco*, n.7, p. 246-251, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **ABC do Câncer:** Abordagens básicas para o controle de câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/cursos/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>>. Acesso em 25 Out. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009:** Despesas, rendimentos e condições de vida. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

JAIN, N.; WALKER, W. A. **Diet and host-microbial crosstalk in postnatal intestinal immune homeostasis.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v.12, n.1, p.1-25, 2015.

KERCHER, K. K. O.; GARCIA, M. C. R. **Correlação da disbiose intestinal e obesidade: uma revisão bibliográfica.** In: XXIV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 2016, Rio Grande do Sul. p.1-4.

MELLO, A. M. **Microbiota Gastrointestinal e sua contribuição para o Envelhecimento Saudável.**

Digestive Diseases, n.34, p.194-201, 2016.

OLIVEIRA, A. M.; HAMMES, T. O. **Microbiota and intestinal barrier: implications for obesity.** Clinical and Biomedical Research, v.36, n.4, p.222-229, 2016.

PASSOS, M. C. F.; MORAES-FILHO, J. P. **Intestinal microbiota in digestive diseases.** Archives of Gastroenterology, v.54, n.3, p.255-262, 2017.

PETROV, V. A.; SALTYSKOVA, I. V.; ZHUKOVA, I. A.; ALIFIROVA, V. M.; ZHUKOVA, N. G.; DOROFEEVA, Y. B.; TYAKHT, A. V.; KOVARSKY, B. A.; ALEKSEEV, D. G.; KOSTRYUKOVA, E. S.; MIRONOVA, Y. S.; IZHBOLDINA, O. P.; NIKITINA, M. A.; PEREVOZCHIKOVA, T. V.; FAIT, E. A.; BABENKO, V. V.; VAKHITOVA, M. T.; GOVORUN, V. M.; SAZONOV, A. E. **Analysis of Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease.** Bulletin of Experimental Biology and Medicine, v.162, n.6, p.734-737, 2017.

POLÔNIO, M. L. T.; PERES, F. **Consumo de aditivos alimentares e efeitos à saúde: desafios para a saúde pública brasileira.** Cadernos de Saúde Pública, v.25, n.8, p.1653-1666, 2009.

PRADO-JÚNIOR, C. **Formação do Brasil contemporâneo:** Colônia. 23 ed. São Paulo: Brasiliense, 1994. 390p.

RENWICK, A.; DREWNOWSKI, A.; VECCHIA, C. A. **Low calorie sweeteners: roles and benefits, the use and role of low calorie sweeteners.** In: INTERNATIONAL SWEETENERS ASSOCIATION, 2013.

RIBEIRO, H.; JAIME, P. C.; VENTURA, D. **Alimentação e sustentabilidade.** Estudos Avançados, v.31, n.89, p.185-198, 2017.

ROWLAND, I.; GIBSON, G.; HEINKEN, A.; SCOTT, K.; SWANN, J.; THIELE, I.; TUOHY, K. **Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components.** European Journal of Nutrition, v.57, n.1, p.1-24, 2017.

SANTOS, A. M. **O excesso de peso da família com obesidade infantil.** Revista Virtual Textos & Contextos, v.2, n.2, p.1-10, 2003.

SAWICKI, C. M.; LIVINGSTON, K. A.; OBIN, M.; ROBERTS, S. B.; CHUNG, M.; MCKEOWN, N. **Dietary fiber and the human gut microbiota: Application of evidence mapping methodology.** Nutrients, v.9, n.2, p.125, 2017.

SCHEIBLER, J. R.; MARCHI, M. I.; SOUZA, C. F. V. **Análise dos teores de nitritos e nitratos de embutidos produzidos em municípios do Vale do Taquari-RS.** Revista Destaques Acadêmicos, v.5, n.4, p.201-207, 2013.

SILVA, S. T.; SANTOS, C. A.; BRESSAN, J. **Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics.** Nutrición Hospitalaria, v.28, n.4, p.1039-1048, 2013.

SOLÉ, D. **Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar - 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico.** Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v.2, n.1, p.7-38, 2018.

SUEZ, J.; KOREM, T.; ZEEVI, D.; ZILBERMAN-SCHAPIRA, G.; THAISS, C. A.; MAZA, O.; ISRAELI, D.; ZMORA, N.; GILAD, S.; WEINBERGER, A.; KUPERMAN, Y.; HARMELIN, A.; KOLODKIN-GAL, I.; SHAPIRO, H.; HALPERN, Z.; SEGAL, E.; ELINA, E. **Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota.** Nature, v.9, n.514, p.181-186, 2014.

SOUZA, J. P.; MARTINELLI, B. L. **The influence of alimentation about the intestinal microbiota and the immunity.** Cadernos de Naturologia e Terapias Complementares, v.5, n.8, p.47-51, 2016.

SOUZA, M. V. O.; FERNANDES, L. A. B. **Nutrição funcional aplicada na disbiose intestinal**. In: ANAIS-UNIC-CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA-UNIFEV, 1., 2015. p. 397-398.

SOUZA, P. H.; ALBANO, M. E. A.; CORTEZ, L. E. R.; CORTEZ, D. A. G. **Relação entre a formação de radicais livres no organismo humano e a doença de Alzheimer: revisão sistemática**. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v.16, n.2, p.197-203, 2017.

TOMASELLO, G.; MAZZOLA, M.; LEONE, A.; SINAGRA, E.; ZUMMO, G.; FARINA, F.; DAMIANI, P.; CAPPELLO, F.; GERGES, G. A.; JURJUS, A.; BOU, A. T.; MESSINA, M.; CARINI, F. **Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases**. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, v.160, n.4, p.461-466, 2016.

VIEIRA, C. R. **Efeito da abordagem nutricional e o uso de probióticos no tratamento da disbiose**. São Paulo, 2016, p. 28. Monografia (Especialização em Nutrição Clínica Funcional). Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo (SP).

WEISS, G. A.; HENNET, T. **Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis**. Cellular and Molecular Life Sciences, v.74, n.16, p.2959-2977, 2017.

YADAV, A.; KUMAR, A.; DAS, M.; TRIPATHI, A. **Sodium benzoate, a food preservative, affects the functional and activation status of splenocytes at non cytotoxic dose**. Food and Chemical Toxicology, v.88, p.40-47, 2016.

ZHANG, Y. J.; LI, S.; GAN, R. Y.; ZHOU, T.; XU, D. P.; LI, H. B. **Impacts of gut bacteria on human health and diseases**. International Journal of Molecular Sciences, v.16, n.4, p.7493-7519, 2015.

ZILIOTTO, L. **Modulação da carcinogênese do cólon pelo cogumelo *Agariusblazei norato***. Botucatu, 2008, 96f. Tese (Doutorado em Patologia). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (SP).

 **Atena**
Editora

2 0 2 0