

Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo

Revista de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica

Nuevos desafíos para la industria alimentaria y los nuevos conocimientos acerca del tercer cerebro

New challenges for the food industry and new knowledge about the third brain

Mariela Maldonado^{a,b}

a CONICET, National Council for Scientific and Technical Research, Argentina

b Departamento de Ingeniería Química, UTN - FRM, C. Rodríguez 273 Mendoza City, Argentina

corresponding autor: marielabeatriz1972@yahoo.com.ar

Recibido: 9 de julio de 2021

Aceptado: 19 de septiembre de 2021

Primero en línea : 23 de septiembre 2021

DOI: 10.35454/rncm.v4n4.326

Esta es una versión preliminar del PDF del artículo aceptado para publicación. La versión definitiva será publicada en el numero 4(4) del mes de noviembre de 2021

Obra bajo licencia Creative Commons
Atribución-No Comercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0).
Más información : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Resumen

Los aditivos alimentarios son una de las sustancias de uso alimentario de crecimiento exponencial en el mercado de la elaboración de alimentos debido a los hábitos de consumo excesivo de alimentos ultra procesados y la necesidad de alimentos por la población creciente. Su uso y regulación está controlada sobre la base de supuestos toxicológicos tradicionales. Sin embargo, el nuevo paradigma de la influencia de la microbiota en la salud nos conduce a preguntarnos qué pasa con los mismos frente a la misma. A la luz del rol que cumple la microbiota en la conformación del sistema inmune, la nutrición y los cambios que van desde el estado de salud a la aparición de enfermedad que hoy se conoce, es que los aditivos alimentarios, deben ser revisados por nuevos estudios que involucran las diferentes ciencias ómicas, a fin de poder reevaluar su inocuidad, sugerir dosis de uso frecuente y establecer recomendaciones nuevas para generar una legislación más actualizada. El objetivo de esta revisión es presentar los nuevos desafíos para la industria alimentaria y su relación con los nuevos conocimientos acerca del tercer cerebro.

Abstract

Food additives are one of the exponentially growing food-use substances in the food processing market. It is due to excessive consumption of ultra-processed foods and the need for food by the growing population. Its use and regulation are controlled based on traditional toxicological assumptions. However, the new paradigm of influence of the microbiota on health leads us to wonder what happens to them in relation to this. Considering the role played by the microbiota in the conformation of the immune system, nutrition and disease-related changes that are known today, indicates that food additives should be reviewed by new studies. The novel and different omics sciences and their techniques, must be developed and used to reappraise their safety, suggest frequent use doses, and establish new recommendations to generate an updated legislation.

Keywords: food additives, microbiota, immune system, regulation, toxicology

Introducción

Los aditivos alimentarios son sustancias que se añaden a los alimentos para mantener o mejorar su inocuidad, su frescura, su sabor, su textura o su aspecto. El procesamiento de los alimentos sería imposible sin su existencia pues permite el logro de nuevos productos, es decir la diversificación y también el alargamiento de su vida de anaquel.

La tendencia del hombre moderno a consumir alimentos cada vez más procesados y la necesidad de que esos alimentos abastezcan una población creciente, como el acceso a los alimentos de manera inocua, segura y deseable ha producido un enorme impacto en el crecimiento de la industria de los aditivos alimentarios. Por otro lado, los nuevos conocimientos asociados al enorme desarrollo tecnológico de las ciencias óhmicas desde el proyecto genoma humano y el desarrollo del proyecto microbioma humano traen a la luz nuevos conocimientos sobre el rol de la microbiota en el campo de la salud y la alimentación. Frente a la misma, se hace necesario el testeo de todos los alimentos y sus aditivos para verificar su comportamiento frente a la misma, poniendo en jaque los aspectos toxicológicos conocidos hasta el momento.

El objetivo de esta revisión es presentar los nuevos desafíos para la industria alimentaria y su relación con los nuevos conocimientos acerca del tercer cerebro.

Análisis y Discusión

Los cambios conductuales que se perciben en el consumidor cada vez más informado respecto del valor nutricional, la inocuidad y la calidad de los alimentos exige un etiquetado nutricional más preciso, detallado y a la vez sencillo de interpretar. En paralelo el desarrollo tecnológico y la necesidad de llegar a diferentes partes del globo con poblaciones en crecimiento a potenciado el consumo de los aditivos alimentarios debido al aumento de la demanda de productos alimentarios y la búsqueda de nuevas sensaciones.

A futuro también se espera, que los alimentos envasados aumenten la demanda, entre ellos, los snacks, las comidas congeladas, las comidas listas para comer, etc., dado el ritmo de vida vertiginoso que tienen los consumidores actuales en el día a día. Por su parte, la demanda

creciente de los consumidores de productos nutritivos y de sabores exóticos y de alto valor también influirá en los fabricantes para que utilicen aditivos que mejoren la experiencia buscada por el consumidor.[1]

Por otro lado, en el mercadeo de los alimentos, hay un enorme interés por los productos orgánicos, los productos naturales y el consumidor tiende a elegir aditivos naturales y con propiedades funcionales que promuevan la salud. Esta creciente preocupación por la salud y el aumento de conciencia sobre los beneficios de varios productos alimenticios orgánicos hará que aumente la demanda de aditivos alimentarios que se obtienen de forma natural en el mercado mundial de aditivos alimentarios. Últimamente, se ha reforzado la adopción de productos de aditivos alimentarios naturales, incluidos los colorantes naturales, los conservantes orgánicos y los agentes aromatizantes, como el extracto de romero, edulcorantes a base de stevia, etc. entre otros [1].

No obstante, el desarrollo exponencial de los mismos, la ruta de aprobación de los mismos incluye pruebas toxicológicas, las cuales en general son evaluadas por los organismos de control a nivel local, nacional e internacional.

A nivel internacional, el Comité Mixto FAO/WHO de Expertos en Aditivos Alimentarios, (JECFA) evalúa cada aditivo alimentario sobre la base de estudios científicos de todos los datos bioquímicos, toxicológicos y de otra índole, entre ellos los ensayos obligatorios en animales, los estudios teóricos y las observaciones en seres humanos. En cuanto a los ensayos toxicológicos, se deben realizar estudios de toxicidad aguda, a corto y a largo plazo para determinar la absorción, distribución y excreción del producto y los posibles efectos perjudiciales tanto del propio aditivo como de sus subproductos para determinados niveles de exposición [2].

Estos ensayos se basan en fundamentos de la medicina toxicológica de Paracelso (1493-1541). El mismo, promocionó el término “toxicon” o agente tóxico, como una entidad química y promulgó el siguiente enunciado que permanece como aforismo de la toxicología: “Todas las sustancias son venenosas; no hay ninguna que no sea tóxica. La correcta dosis diferencia al veneno del remedio”. Este médico, además enunció los siguientes corolarios: a)

La experimentación es esencial en el examen de la respuesta a cualquier tipo de sustancia. b) Se debe hacer una distinción entre el efecto hacia la propiedad tóxica y terapéutica de las sustancias. c) Las anteriores propiedades son en mucho de los casos indistinguibles y son dependientes de la dosis. d) Se debe determinar el grado de especificidad de las sustancias tanto de su efecto terapéutico o tóxico [3].

El conocimiento toxicológico de los aditivos alimentarios, está fuertemente basado en estos supuestos y desde el punto de vista de la legislación y del control, se aplican a la realidad, en la industria alimentaria sin mayores cuestionamientos. No obstante, de a poco van surgiendo enfoques más actualizados como el estudio de la microbiota en la toxicología de los alimentos [4]. Esto último, responde a que hoy por hoy, hay un nuevo paradigma de conocimientos que debería ser tenido en cuenta en la legislación y el control a la hora de evaluar un aditivo alimentario como inocuo.

El actual conocimiento relaciona nuestra vitalidad con la microbiota o tercer cerebro[5] del sistema digestivo la cual es responsable de nuestra salud, de la regulación del sistema inmune [6] [7] e influye en el comportamiento [8]. Todo esto está profundamente ligado no sólo a nuestros hábitos alimentarios, al estilo de vida, como la actividad física [9] sino también la integridad y diversidad de la microbiota. Así mismo, esta se relaciona con la génesis de enfermedades neuro generativas diversas, además de la aparición alergias alimentarias. [10] En condiciones normales de salud, los seres humanos albergamos cantidades elevadas de diversos tipos de microorganismos que constituyen un importante ecosistema. La piel, la cavidad oral, el tracto vaginal y el tracto gastrointestinal son tejidos con las condiciones idóneas para permitir el crecimiento de éstos microorganismos, pero es el tubo digestivo el que alberga al 95% del total de estas bacterias. La mayoría de ellas no son patógenas (no originan enfermedades) y son imprescindibles para que se realice una buena absorción de nutrientes, además de ejercer una importante barrera de defensa [6] confiriendo integridad a la mucosa intestinal, favoreciendo la resistencia de la infección o proliferación de determinadas bacterias patógenas (parásitos y virus).

El compartimento gastrointestinal (GI) representa la superficie más grande del cuerpo humano, aproximadamente 200–400m², y está colonizada por alrededor de 100 billones de

microorganismos, en su mayoría bacterias, colectivamente denominada microbiota intestinal [7]. Los cuatro filos principales presentes en el tracto gastrointestinal humano son Firmicutes (49–76%), Bacteroidetes (16–23%) y, en porcentajes más bajos, Proteobacteria y Actinobacteria [12] [13]. La diversidad y cantidad de bacterias varían a lo largo de la vida y a lo largo del tracto gastrointestinal: están influenciadas por diferencias en la genética del hospedador y por interacciones con el ambiente externo. Esto hace que el microbiota intestinal de cada individuo sea única [14] [15]. A través del tiempo de evolución se fundó una relación simbiótica entre el hombre y la microbiota. La microbiota facilita la digestión de sustancias, y previene del establecimiento de patógenos, entre otras cosas y a su vez recibe, el beneficio de la disponibilidad de nutrientes y la temperatura corporal del hospedero [14] [15] [16] [17].

Por otro lado, la información genética de las comunidades microbianas comensales y del hospedador humano interactúan constituyendo lo que se denomina el metagenoma. Este proporciona información sobre el potencial genético de múltiples organismos individuales interactuando como una población, de tal forma que podemos considerar al metagenoma como una extensión del genoma humano [18].

El papel desempeñado por la microbiota intestinal en el binomio del cerebro- intestino, ha abierto nuevas vías para la investigación de los mecanismos moleculares subyacentes a enfermedades neurológicas y, en consecuencia, para el descubrimiento de una nueva generación de estrategias modificadoras de la enfermedad

El desequilibrio entre el número o proporción de microorganismos no patógenos y patógenos dentro del intestino humano se conoce como disbiosis. Aunque inicialmente se asumió que la disbiosis solo interfería con la homeostasis intestinal, contribuyendo así a las enfermedades intestinales crónicas, ahora se acepta que las modificaciones de la microbiota intestinal, y, en consecuencia, inflamación intestinal, también puede jugar un papel importante en el desarrollo de enfermedades neurológicas, incluida la enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, trastorno del espectro autista (ASD) y esquizofrenia[19][20]. Para Moss et al, 2016 [20], la microbiota actuaría digiriendo alimentos, activando ciertos fármacos, produciendo ácidos grasos de cadena corta, que ayudan a modular la expresión génica

inhibiendo la desacetilación de las proteínas histonas, generando sustancias antiinflamatorias y jugando un papel fundamental en la inducción, entrenamiento y función de nuestro sistema inmune. La comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro es bidireccional. Esta, se puede establecer a través de varios mecanismos. Uno de estos implica la inhibición de la actividad de la histona desacetilasa, enzima inducida por los ácidos grasos cadena corta (SCFA) como: butirato, propionato y acetato, que son los productos finales de la fermentación de polisacáridos por microorganismos intestinales. En las enfermedades de Alzheimer y parkinson se ha observado que la concentración de estos ácidos es menor y también existen desregulaciones transcripcionales por la baja acetilación de las histonas, entre otras cosas [20] [21] [22].

Además, los desequilibrios de la microbiota intestinal pueden conducir a una serie de patologías como obesidad [23], diabetes tipo I y tipo II, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cáncer colorrectal (CCR) e inflamación / inmunosenscencia en los ancianos entre otras [24] [25]. Tal es así que la Sociedad Española de Prebióticos y Probióticos ha explicado que cada vez se da mayor importancia a la modulación de la microbiota intestinal mediante el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos para tratar diversas enfermedades, principalmente problemas gastrointestinales [26] como también está surgiendo interés por el estudio de sustancias psicobióticas [27] [28], es decir sustancias capaces de regular nuestros estados de ánimo modificando el control génico de probióticos que conviven en el tracto intestinal.

Específicamente, para aditivos alimentarios, se ha hallado que los emulsionantes dietéticos como la carboximetilcelulosa (CMC) y polisorbato 80 (P80) alteran la composición de la microbiota intestinal e inducen una inflamación crónica de bajo grado, lo que en última instancia conduce a desregulaciones en ratones y cambios en su conducta [29]. En el caso de los edulcorantes varios se han sometido a estudios exhaustivos al respecto y se ha encontrado que la sacarina para humanos y ratón, la sucralosa para ratones y la stevia en humanos cambian levemente la composición de la microbiota [30].

Estos ejemplos de cómo los aditivos alimentarios pueden modificar la microbiota son una alerta en el mar de aditivos alimentarios que se consumen hoy en día. Si la modificación de

la microbiota puede producir una disbiosis y con ello un cambio perjudicial de la salud, cabe preguntarse qué pasa con los aditivos que son incorporados cada vez más en los alimentos industrializados y que son consumidos in crecento por la población humana.

Hasta ahora, desde el punto de vista del mercado de los aditivos, los factores que se espera que restrinjan el crecimiento del mercado son la aplicación de políticas regulatorias estrictas, así como otros problemas relacionados con la salud, como alergias, etc. que pueden surgir debido a la utilización de aditivos. No obstante esto, se prevé que el creciente número de avances innovadores relacionados con los aditivos alimentarios, así como los esfuerzos continuos de I + D, abrirán oportunidades de crecimiento para los actores clave que operan en el mercado global durante los próximos diez años [1].Aprovechar el impulso de la investigación y desarrollo de aditivos debería contemplar este nuevo paradigma que posiciona a la microbiota como el quid de la cuestión en la promoción de la salud humana.

Por esto, todos estos nuevos conocimientos conducen a plantearnos cómo se comportan los aditivos alimentarios frente al microbiota, sólo y/o combinados tal como se consumen en los alimentos.

Conclusión

Al ser tan específica y tan importante la influencia de la microbiota en el estado de salud del hospedero, los ensayos de toxicidad aguda y crónica realizados en animales quedan limitados. Primero porque el microbiota de los animales de laboratorio, no es necesariamente la misma que la del ser humano, como tampoco lo es su metabolismo. Luego porque cada individuo presenta un microbiota diferencial y el estado de no toxicidad y de salud podría verse modificado por la misma. Por lo cual antes de los ensayos en humanos debieran implementarse estudios a nivel microbiológico in vitro e in vivo, combinados con estudios de proteómica, metabolómica, interactoma y reactoma de cada ecosistema microbiano frente a un hospedador a fin de dilucidar si un aditivo es beneficioso o no para el huésped. Este nuevo desafío deviene del avance tecnológico en lo referente a ciencias óhmicas relacionadas con el nuevo paradigma clínico de tratamiento de enfermedades tratadas mediante la utilización de agentes bioterapéuticos: prebióticos, probióticos y simbióticos [18]. Por lo

cual, debería estudiarse si los aditivos alimentarios actúan como prebióticos y en último caso son inocuos, aunque no sean favorecedores de la promoción de los probióticos.

Es decir que este tipo de estudios deberían ser contemplados previamente a la aprobación de una sustancia como aditivo alimentario, como también debería enviarse a revisión de todos los aditivos aprobados con anterioridad a la luz de estos nuevos conocimientos.

Entonces la premisa de la OMS de que “la utilización de aditivos alimentarios solamente está justificada si responde a una necesidad tecnológica, no induce a error al consumidor y se emplea con una función tecnológica bien definida, como la de conservar la calidad nutricional de los alimentos o mejorar su estabilidad” [2] no sería suficiente para justificar la producción y uso de un aditivo. Si el consumo de un aditivo alimentario causara una alteración negativa de la microbiota y sus interacciones, debería ser estudiado con mayor profundidad a la luz de los nuevos conocimientos. En otras palabras, ante la duda, los estudios de cada uno de los aditivos alimentarios frente a la microbiota debería ampliada y posiblemente mandatoria antes de que un aditivo sea aprobado por la legislación.

Agradecimientos

CONICET, UTN FRM Argentina

Declaración de autoría: Mariela Maldonado ideación y responsable de la investigación, redacción del manuscrito, revisión y envío

Fuentes de financiamiento

Este manuscrito fue financiado por Secyt (UTN FRM) PID 6571 " Elaboración de cerezas en conserva reducidas en valor calórico y coloreadas con colorantes naturales".

Declaración de conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. MarketResearch.Biz.2021. Global Food Additives Market, Drivers, Restraints, Opportunities, Threats, Trends, Applications, And Growth Forecast To 2029 Online accessed: <https://marketresearch.biz/report/food-additives-market/>
2. WHO. World Health Organization. Aditivos alimentarios. 31 de enero de 2018 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/food-additives>
3. Valle Vega P. y Florentino MBCL.2000. Toxicología de Alimentos. Instituto Nacional de Salud Pública Centro Nacional de Salud Ambiental México, D.F. ISBN 92 75 37004 4. Acceso on line: https://www.fio.unicen.edu.ar/usuario/gmanrique/images/Toxicologia_de_Alimentos_VegaFlorentino.pdf
4. Mellado Durán E, Jos Gallego A, Moreno Navarro M I, Camean Fernández A M. Importancia de la microbiota del tracto gastrointestinal en toxicología alimentaria: Toxicología alimentaria. Ediciones Díaz de Santos, 31 may. 2012 - 24 páginas. Madrid
5. Greenlaw P, & Ruggiero M. Your Third Brain: The Revolutionary New Discovery to Achieve Optimum Health. 2015. Greenlaw Group publisher. ISBN-10: 098827714X. ISBN-13: 978-0988277144
6. Thursby E, Juge N.2017_ Introduction to the human gut microbiota function and immune homeostasis. Nat Rev Immunol, 14, 141–153. PMID: 23318659
7. Fung T C, Olson C A, Hsiao E Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. Nat Neurosci. 2017 Feb;20(2):145-155. doi: 10.1038/nn.4476. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28092661; PMCID: PMC6960010.
8. Ruiz-Briseño MR, Sánchez-Reyes K, Alvarez-Zavala M, González-Hernández LA, Ramos-Solano M and Andrade-Villanueva JF. "Homeostasis intestinal: colaboracion del sistema inmune con la microbiota /Intestinal homeosthasis: immune system and microbiota collaboration." Revista Medica MD, vol. 9, no. 4, 2018, p. 337+. Accessed 8 June 2021.
9. Oriach CL , Robertson RC, Stanton C, Cryan J F., Dinan TG. Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. Clin Nutr Open Sci. Volume 6, April 2016, Pages 25-38 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2016.01.003>

10. Castellanos N, Diez GG, Antúnez-Almagro C, Bailén M, Bressa C, González Soltero R, Pérez M, Larrosa M. A Critical Mutualism - Competition Interplay Underlies the Loss of Microbial Diversity in Sedentary Lifestyle. *Front Microbiol.* 2020 Jan 22;10:3142. doi: 10.3389/fmicb.2019.03142. PMID: 32038575; PMCID: PMC6987436.
11. Navia-López LA, Ignorosa-Arellano KR, Zárate-Mondragón FE, et al. Gastrointestinal microbiota and its relationship with allergy. *Acta Pediatr Mex.* 2020;41(3):135-147.
12. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol.* 2015 Jan;37(1):47-55. doi: 10.1007/s00281-014-0454-4. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25420450; PMCID: PMC4281375.
13. Sartor RB y Mazmanian SK, 2012. The Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases July 2012 *Am J Gastroenterol Suppl.*(1):15-21. DOI: 10.1038/ajgsup.2012.4
14. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol.* 2013 Jul;14(7):660-7. doi: 10.1038/ni.2611. Erratum in: *Nat Immunol.* 2014 Feb;15(2):205. PMID: 23778793.
15. Hooper L V, Macpherson A J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol.* 2010 Mar;10(3):159-69. doi: 10.1038/nri2710. PMID: 20182457.
16. Goto Y, Ivanov II. Intestinal epithelial cells as mediators of the commensal-host immune crosstalk. *Immunol Cell Biol.* 2013 Mar;91(3):204-14. doi: 10.1038/icb.2012.80. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23318659; PMCID: PMC3969236.
17. Maynard CL, Elson CO, Hatton R D, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nat.* 2012 Sep 13;489(7415):231-41. doi: 10.1038/Nat11551. PMID: 22972296; PMCID: PMC4492337
18. Hernández Hernández A, Coronel Rodríguez C, Monge Zamorano M, Quintana Herrera C..2015. Microbiota, Probióticos, Prebióticos y Simbióticos. *Pediatrics Integral* 2015; XIX (5): 337-354
19. Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinsons Dis.* 2017 Jan 11;3:3. doi: 10.1038/s41531-016-0002-0. PMID: 28649603; PMCID: PMC5445611.

20. Moos WH, Faller DV, Harpp DN, Kanara I, Pernokas J, Powers WR, Steliou K. Microbiota and Neurological Disorders: A Gut Feeling. *Biores Open Access*. 2016 May 1;5(1):137-45. doi: 10.1089/biores.2016.0010. Erratum in: *Biores Open Access*. 2017 May 01;6(1):46. PMID: 27274912; PMCID: PMC4892191.
21. Chuang DM, Leng Y, Marinova Z, Kim HJ, Chiu CT. Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends Neurosci*. 2009 Nov;32(11):591-601. doi: 10.1016/j.tins.2009.06.002. Epub 2009 Sep 21. PMID: 19775759; PMCID: PMC2771446.
22. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):77-89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28164854.
23. Basain Valdés JM, Valdés Alonso MC, Miyar Pieiga E, Linares Valdés H, Martínez Izquierdo A. 2015. Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. *Medisan* vol.19, n.12, pp.1536-1546. ISSN 1029-3019.
24. Taylor N, Tibbs Lacey R, Lopez, Arthur J C. The influence of the microbiota on immune development, chronic inflammation, and cancer in the context of aging. *Microb Cell*. 2019 Aug 5; 6(8): 324–334. Published online 2019 May 13. doi: 10.15698/mic2019.08.685 PMCID: PMC6685047
25. Serra D, Leonor M, Almeida LM, Dinisa TCP. Dietary polyphenols: A novel strategy to modulate microbiota-gut-brain axis. *Trends Food Sci Technol*. 78(2018) 224-233.
26. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. 2015. C T Peterson 1, V Sharma, L Elmén, S N Peterson. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol*. 2015 Mar;179(3):363-77. doi: 10.1111/cei.12474.
27. de Carvalho Furtado C, Lima Bispo da Silva A, Matias Walfall A. Psicobióticos: uma ferramenta para o tratamento no transtorno da ansiedade e depressão? *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa* v. 15, n. 40, jul./set. 2018 ISSN 2318-2083 (eletrônico)
28. Schmidt C. Mental health: thinking from the gut. *Nat*. 2015 Feb 26; 518(7540): S12-5

29. Holder MK, Peters NV, Whylings J, Fields CT, Gewirtz AT, Chassaing B, de Vries GJ. Dietary emulsifiers consumption alters anxiety-like and social-related behaviors in mice in a sex-dependent manner. *Sci Rep.* 2019 Jan 17;9(1):172. doi: 10.1038/s41598-018-36890-3. PMID: 30655577; PMCID: PMC6336787
30. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(suppl_1): S31-S48. doi: 10.1093/advances/nmy037. Erratum in: *Adv Nutr.* 2020 Mar 1;11(2):468. PMID: 30721958; PMCID: PMC6363527.

PRELIMINAR