

# ALIMENTOS FUNCIONAIS E COMPOSTOS BIOATIVOS: CIÊNCIA, AVALIAÇÃO E CONSUMO



**ILSI**

International Life  
Sciences Institute  
Brasil

**SÉRIE DE PUBLICAÇÕES ILSI BRASIL:**  
Alimentos com propriedades  
funcionais e/ou de saúde.

**VOLUME 10**



**ILSI**

International Life  
Sciences Institute  
Brasil

**ILSI BRASIL  
INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL**

Rua Hungria, 664 — conj.113

01455-904 — São Paulo — SP — Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035-5585 e-mail: ilsibr@ilsi.org.br

© 2019 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Alimentos funcionais e compostos bioativos :  
ciência, avaliação e consumo. -- São Paulo :  
ILSI Brasil - International Life Sciences  
Institute do Brasil, 2019. -- (Série de  
publicações ILSI Brasil : força-tarefa de  
nutrição da criança ; v. 10)

Bibliografia.

1. Alimentos funcionais 2. Compostos bioativos  
3. Nutrição I. Série.

19-31152

CDD-613.2

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Alimentos funcionais : Nutrição aplicada 613.2

Cibele Maria Dias - Bibliotecária - CRB-8/9427

Esta publicação foi possível graças ao apoio da Força-Tarefa Nutrição da Criança, subordinada ao Comitê de Nutrição e este ao Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil.

Segundo o estatuto do ILSI Brasil, no mínimo 50% de seu Conselho Científico e de Administração deve ser composto por representantes de universidades, institutos e órgãos públicos, sendo os demais membros representantes de empresas associadas.

Na página 62, encontra-se a lista dos membros do Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil e na página , as empresas mantenedoras da Força-Tarefa de Alimentos Funcionais em 2019.

Para mais informações, entre em contato com o ILSI Brasil pelo telefone (11) 3035-5585 ou pelo e-mail: [ilsibr@ilsi.org.br](mailto:ilsibr@ilsi.org.br)

ILSI BRASIL  
International Life Sciences do Brasil

O ILSI - International Life Sciences Institute - é uma organização mundial sem fins lucrativos e de integração entre academia, indústria e governo. Sua missão é estimular a discussão e aplicação da ciência em temas que visam a melhora da saúde e do bem-estar público e preservação do meio ambiente.

As afirmações e opiniões expressas nesta publicação são de responsabilidade dos autores, não refletindo, necessariamente, as do ILSI Brasil. Além disso, a eventual menção de determinadas sociedades comerciais, marcas ou nomes comerciais de produtos não implica endosso pelo ILSI Brasil.



## Coordenação Geral:

**Franco Maria Lajolo**

## Editores:

**Graziela Biude Silva Duarte**

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Mestre e Doutora em Ciência dos Alimentos/Nutrição Experimental pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

**Bruna Zavarize Reis**

Nutricionista pela Universidade Federal de Sergipe. Mestre em Nutrição Humana Aplicada pela Universidade de São Paulo (PRONUT – USP). Doutora em Ciência dos Alimentos/Nutrição Experimental pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Professora

Universitária de Graduação e Pós-Graduação em Nutrição.

## Autores:

**Franco Maria Lajolo**

Graduado em Farmácia e Bioquímica pela Universidade de São Paulo (1965), doutorado em Ciência dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (1969) e pós-doutorado pelo *Massachusetts Institute of Technology* (1971). Foi Diretor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Pró-Reitor de Pós-graduação. Foi Vice-Reitor da Universidade de São Paulo (2006-2010), Conselheiro Nato da Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Coordenador Internacional de Projeto de Cooperação do Programa *Ciencia y Tecnologia para el Desarrollo* - CYTED, membro da Comissão de Assessoramento Técnico Científico em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos - CTCAF da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Eleito Membro Titular da Academia de Ciências do Estado de São Paulo. Diretor e Presidente do Conselho Científico e de Administração do *International Life Science Institute* (ILSI-Brasil). Segundo Vice Presidente da SBAN Soc. Bras. Alimentação e Nutrição. Tem experiência na área de Ciência e Tecnologia de Alimentos com ênfase em Química, Bioquímica de Alimentos e Biologia Molecular do Amadurecimento, atuando principalmente nos seguintes temas: alimentos funcionais, caracterização estrutural e biológica de compostos bioativos e

biologia molecular. Membro da *International Union of Food Science and Technology* e da *International Academy of Food Science and Technology*, IAFoST. Professor Emérito da USP e Pesquisador Principal do FoRC - *Food Research Center* - junto à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

### **Dan Waitzberg**

Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina da USP (1974), Mestrado pela Universidade de São Paulo (1981) e Doutorado pela Universidade de São Paulo (1986). Atualmente é Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Diretor Presidente do Grupo de Nutrição Humana e Coordenador do Grupo de Pesquisa (NAPAN) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Cirurgia, atuando principalmente nos seguintes temas: Nutrição, *Gastric Bypass*, Índice de Massa Corporal, Obesidade Mórbida e Nutrição parenteral.

### **Barbara Peters**

Nutricionista, especialista em Nutrição Clínica pelo GANEP e doutora em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (USP). Atualmente é professora colaboradora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública da FSP/USP. Membro do comitê científico da Aliança Latino-Americana para a Nutrição Responsável (ALANUR). Atua como consultora em nutrição na empresa DuPont *Nutrition & Health*, dando suporte científico para questões de proteína da soja, fibras e probióticos na América Latina.

### **Karina Tonon**

Doutora Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), onde desenvolveu metodologia para a análise de oligossacarídeos do leite humano (HMOs), avaliou a composição de HMOs no leite de nutrízes brasileiras e a sua relação com características maternas e a microbiota intestinal do lactente. É mestre em Ciência dos Alimentos pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e graduada em Nutrição pela Universidade Regional de Blumenau (FURB).

## **Cintia Silva**

Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Piauí, Especialista em Controle de Qualidade de Alimentos pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí e Doutora em Nutrição em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Possui experiência em Ciência e Tecnologia de Alimentos com ênfase nos seguintes temas: desenvolvimento de produtos com propriedades funcionais, análise sensorial e identificação de compostos bioativos presentes nos alimentos.

## **Marilia Seelaender**

Possui graduação em Biologia pela Universidade de São Paulo (1989), Mestrado em Ciências (Fisiologia Geral) pela Universidade de São Paulo (1992) e Doutorado em Ciências (Fisiologia Humana) pela Universidade de São Paulo (1994). Pós-Doutorado em Metabolismo (Universidade de Oxford, Reino Unido, em Bioquímica da Nutrição (Universidade de Potsdam, Alemanha), em Bioquímica do Câncer (Universidade de Barcelona, Espanha).

Livre-Docência em Histologia e Embriologia (Universidade de São Paulo, 2004). Atualmente é Professor Associado da Universidade de São Paulo (Departamento de Biologia Celular), com vinculação subsidiária- Departamento de Cirurgia, FMUSP. Tem experiência na área de Bioquímica, com ênfase em Metabolismo e Bioenergética, atuando principalmente nos seguintes temas: Caquexia associada ao câncer, tecido adiposo, exercício, suplementação nutricional e metabolismo lipídico.

## **Georgia Castro**

Possui graduação em engenharia de alimentos pela Universidade Federal de Viçosa (1994), mestrado em Tecnologia de Alimentos pela Universidade Estadual de Campinas (2000), e doutorado em Alimentos e Nutrição pela Universidade Estadual de Campinas (2007). Atuou como pesquisadora sênior - Gelita do Brasil Ltda e atualmente é Gerente de Assuntos Científicos e Regulatórios da Kraft Foods do Brasil.

## **Bruna Mattioni**

Graduada em Química Industrial de Alimentos pela Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (2007), Mestre (2010) e Doutora (2017) em Ciências dos Alimentos pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), realizou estágio doutoral na Kansas State University e USDA-ARS (USA). Atualmente é bolsista de pós-doutorado no Departamento de Aquicultura da UFSC. Foi bolsista DTI no laboratório de Nutrição de Peixes na UFSC. Possui experiência na área de Ciência e Tecnologia de Alimentos, atuando principalmente nos seguintes temas: análise físico-química, análises cromato-

graficas, microscopia, química e bioquímica de trigo, aspectos nutricionais das desordens relacionadas ao gluten, ácidos graxos e carboidratos na nutrição de peixes. Atualmente é integrante do Grupo de Pesquisa Grupo de pesquisa em Ciência e Tecnologia de Grãos, Cereais e afins "CERES", entre outros.

### **Tania Martinez**

Possui doutorado em Ciências Biológicas (Biologia Molecular) pela Universidade Federal de São Paulo (1984). Atualmente é docente pós-graduação da Universidade de São Paulo, secretaria da Sociedade Latino americana de Aterosclerose - SOLAT, docente de pós-graduação do Instituto do Coração, livre docente em medicina pela UNIFESP. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Cardiologia, endocrinologia e medicina laboratorial atuando principalmente nos seguintes temas: dislipidemia, aterosclerose, colesterol e fatores de risco (cardioendócrino).

### **Magdalena Rossi**

Possui graduação em Biologia (1992) e doutorado em Ciências Biológicas (1996) pela Universidad de Buenos Aires . Realizou um pós-doutorado em Fitopatologia Molecular na Univesidade de California, Davis (1997-1998) e outro em genômica de cana-de-açúcar na Universidade de São Paulo (1999-2004). Em 2005 ingressou como Professora Assistente do Departamento de Botânica do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo e desde 2015 é Professora Associada. Utilizando abordagens de Genômica Funcional e Fisiologia Molecular, o grupo trabalha na compreensão e manipulação do metabolismo vegetal visando o melhoramento da produtividade e qualidade nutricional utilizando como espécie modelo *Solanum lycopersicum*.

### **Rodrigo Garcia**

Farmacêutico, formado pela Universidade Federal de Brasília (UNB), com pós-graduação em Saúde Pública/Assuntos Regulatórios e MBA em Gerenciamento Estratégico, tem mais de 15 anos de experiência na área de Assuntos Regulatórios, dos quais 10 exclusivamente na área de produtos de consumo. Ocupa a posição de Diretor Sênior de Assuntos Regulatórios LATAM da Pfizer *Consumer Healthcare*, tendo trabalhado na Sanofi, Reckitt e AN-VISA. É atualmente Presidente da ABIMIP (Associação Brasileira de Medicamentos Isentos de Prescrição), Diretor da ABIAD (Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres) e da ALANUR (Aliança Latino-americana de Nutrição Responsável).



### **Antonio Marcos Pupin**

O Dr. Antonio Marcos Pupin é formado em Química pela Unicamp, é Mestre em Ciências de Alimentos pela Faculdade de Engenharia de Alimentos da Unicamp e possui Doutorado em Ciência de Alimentos pela Unicamp e pelo Central Science Laboratory (Reino Unido). Atualmente ocupa a posição de Gerente Sr. de Assuntos Regulatórios e Científicos da Nestlé Brasil, é membro da Diretoria da ABIAD, é Coordenador da Força Tarefa de Alimentos Funcionais do ILSI e também é membro do Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil.

### **Cristina Bogsan**

Farmacêutica-bioquímica, formada pela Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade Paulista (1999). Possui mestrado em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (2002) e doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo (2012). Exerce atividades de docência e pesquisa como Professor Doutor na área de Tecnologia de Alimentos no Departamento de Tecnologia Bioquímico - Farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Microbiologia e Imunologia e em Ciência e Tecnologia de Alimentos, atuando nos temas: Caracterização Funcional de Alimentos Fermentados Tradicionais e Desenvolvimento e Caracterização Funcional de Novos Produtos Probióticos.



# ÍNDICE

1. Perspectivas dos alimentos funcionais bioativos e saúde	03
2. Probióticos: novas bactérias, novas funções, atualidades	05
3. Atualidades em prebióticos	08
4. Usos e benefícios dos oligossacarídeos do leite humano (HMOs)	11
5. Peptídeos e sua influência nas doenças crônicas não transmissíveis	14
6. Peptídeos bioativos: benefícios do colágeno	19
7. Metabolismo celular e aplicações de aminoácidos e seus metabólitos	22
8. Bioativos dos cereais integrais: muito além das fibras	25
9. Atualizações em ômega 3	29
10. Qualidade nutricional de cultivos alimentares	32
11. Ciência e regulamentação de suplementos e probióticos	36
12. Referências bibliográficas	39
13. Diretoria / Conselho	51
14. Empresas mantenedoras	52



# PREFÁCIO

O Evento “Alimentos Funcionais e Compostos Bioativos: Ciência, Avaliação e Consumo”, realizado em São Paulo, no dia 07 de novembro de 2018, foi mais uma iniciativa da série de Simpósios Internacionais sobre Alimentos com Alegações de Propriedades Funcionais e/ou de Saúde.

Prezando pela disseminação de conhecimento científico de qualidade, representado pelo trabalho de pesquisadores de renomadas instituições, este material permite àqueles que não puderam estar presentes, integrar-se às discussões tratadas durante o evento.

O livro “Alimentos Funcionais e Compostos Bioativos: Ciência, Avaliação e Consumo”, 10º volume da série de publicações ILSI Brasil sobre Alimentos com propriedades funcionais e/ou de saúde, traz, em coesos capítulos, atualizações em diversos temas, dos probióticos aos aminoácidos, dos peptídeos bioativos à biologia molecular aplicada à produção de alimentos, passando pelo cenário regulatório e as perspectivas de inovações tecnológicas.

Com revisão do conteúdo pelos próprios palestrantes, é possível, então, situar-se nos avanços das áreas tratadas neste fiel compilado do evento.

Boa leitura!

# 1. PERSPECTIVAS DOS ALIMENTOS FUNCIONAIS, BIOATIVOS E SAÚDE

**Dr. Franco Lajolo**

O grande interesse e recentes avanços no estudo dos compostos bioativos de alimentos deve-se a fatores como o reconhecimento da relação entre nutrição, saúde e doença provenientes de diversos estudos nas áreas da bioquímica, da clínica, da epidemiologia e mais recentemente, da genômica. Evidências mostram que os estudos na área da genômica nutricional e da relação com microbioma humano podem resultar em informações mais precisas e contribuir para uma nutrição mais personalizada. As descobertas e avanços nesta área são também de grande interesse para as indústrias de alimentos e neste caso, para cada particularidade, um novo ambiente regulatório para o desenvolvimento de produtos vem sendo estabelecido.

Apesar das novas descobertas de diversos estudos na área de alimentos funcionais, outras questões ainda consideradas complexas necessitam ser melhor estudadas e esclarecidas. Uma destas questões é o estudo da diferença dos efeitos biológicos de um determinado composto bioativo administrado na sua forma isolada ou em uma matriz alimentar. Nesta abordagem é possível avaliar se um determinado composto bioativo pode exercer uma ação sinérgica ou ainda, efeitos contraditórios com outros compostos presentes em uma matriz alimentar. Outro aspecto relevante a ser estudado na área de alimentos funcionais é a biodisponibilidade destes compostos e seus metabólitos a partir de diferentes matrizes alimentares, ou seja, as interações e a dinâmica destes compostos depois da ingestão e sua metabolização. O conhecimento destes dados é importante para compreender os mecanismos de ação destes nutrientes e, posteriormente, propor alegações de saúde. Neste contexto, a questão da dose ou quantidade a ser ingerida necessária para um determinado composto bioativo exercer um efeito biológico é bastante muito relevante, mas e pouco esclarecida. Isso acontece em virtude dos estudos que são realizados em diferentes modelos experimentais (*in vitro*, *in vivo* e humanos) onde os efeitos biológicos destes compostos são diferentes (Patil *et al.*, 2009). Além da complexidade em termos experimentais para a determinação destes compostos, no caso dos estudos realizados em humanos, considerando sua complexidade, ainda são necessários mais ensaios clínicos robustos randomizados em diferentes populações, para que possamos demonstrar a relação entre a ingestão e os efeitos biológicos.

Outro fator limitante no estudo em relação aos compostos bioativos de alimentos é a necessidade de atualização das tabelas de composição de alimentos. A informações limitadas e incompletas sobre a composição destes compostos nas bases de dados se

deve a fatores como: metodologias desatualizadas e inadequadas, ausência da caracterização estrutural dos diversos compostos e seus metabólitos, amostragens não representativas de um determinado alimento frente à sua variabilidade do mesmo. Todos estes fatores citados anteriormente dificultam o estabelecimento de recomendações dietéticas para cada composto bioativo.

O Brasil é um país com uma grande variedade de frutas e vegetais, o que torna os estudos na área de alimentos funcionais bastante promissores. Além dos benefícios para a saúde, este campo abre oportunidades de inovação não só na área da agronomia, mas também para a indústria de alimentos. No campo da agronomia, com o avanço da tecnologia e inovação de técnicas e metodologias é possível controlar fatores como temperatura, exposição à luz e genética de plantas por exemplo, que podem implicar na qualidade das frutas e vegetais e, conseqüentemente nas concentrações de compostos fenólicos (Poiroux-Gonord, 2010). Desse modo, obtém-se produtos com qualidade nutricional que podem contribuir para a promoção da saúde. A preocupação do consumidor com a escolha de alimentos mais saudáveis é de grande interesse para a indústria de alimentos que ao investir em pesquisa e desenvolvimento tecnológico na área da ciência de alimentos, como por exemplo na linha de alimentos funcionais, proporcionará novas oportunidades para o desenvolvimento de novos produtos mais saudáveis para a população (Nehir El e Simsek, 2012).

Os mecanismos de ação dos compostos bioativos de alimentos são complexos pouco conhecidos e podem ter influência de diversos fatores. Atualmente, sabe-se que a resposta aos nutrientes pode ser influenciada por fatores como a genética e a microbiota intestinal. Nos estudos relacionados à genômica nutricional, há evidências de polimorfismos de impacto funcional em genes relevantes do ponto de vista metabólico que irão determinar se o indivíduo pode ou não se beneficiar de uma determinada dieta ou nutriente em específico (Perez-Gregorio e Simal-Gandara, 2017). Além disso, diversos estudos mostram que compostos bioativos podem também modular genes em processos metabólicos relacionados a doenças crônicas não transmissíveis como da obesidade e do diabetes melitos tipo 2 (Milenkovic *et al.*, 2011; Chuengsamarn *et al.*, 2012; Berná *et al.*, 2014; Konings *et al.*, 2014). Sabe-se que umas das fontes de variabilidade do microbioma humano é a dieta e os compostos bioativos podem exercer um papel importante de forma direta ou após a metabolização pelo microbioma. O estudo destas interações é de grande relevância para compreender os efeitos fisiológicos destes compostos na saúde intestinal, e o impacto destes resultados para a saúde do hospedeiro (Perez-Gregorio e Simal-Gandara, 2017). Além disso, entender o papel do microbioma na variabilidade inter-individual da resposta ao consumo de compostos bioativos é de fato essencial para o melhor entendimento das ações destes nutrientes na saúde humana (Manach *et al.*, 2017).

## 2. PROBIÓTICOS: NOVAS BACTÉRIAS, NOVAS FUNÇÕES, ATUALIDADES

**Dr. Dan Waitzberg**

O microbioma gastrointestinal possui a maior e mais complexa comunidade de espécies de bactérias que colonizam o organismo humano e está presente em quantidade três vezes superior ao de células humanas. Grande parte da microbiota humana adulta está presente no intestino e cada indivíduo possui uma assinatura microbiológica bacteriana única (Maccaferri *et al.*, 2011; D'argenio e Salvatore, 2015). No entanto, a composição da microbiota intestinal humana pode variar de acordo com diversos fatores como parto, alimentação durante a infância, uso de antibióticos, idade, genética e dieta (Aziz *et al.*, 2013). No organismo humano, a comunidade bacteriana desempenha funções relacionadas à manutenção da barreira epitelial, inibição da adesão de patógenos à superfície intestinal, modulação do sistema imune, biossíntese de vitaminas e produção de ácidos graxos de cadeia curta além de muitas outras (Sanchez *et al.*, 2017; Al-Assal *et al.*, 2018). Desse modo, a interação, em condições adequadas, entre as bactérias intestinais e o hospedeiro humana é simbiótica, ou seja, a microbiota torna-se parte integrante na manutenção da homeostase do organismo do hospedeiro (Aziz *et al.*, 2013).

Quando há desequilíbrio na relação entre microbiota e hospedeiro, inicia-se um processo denominado disbiose, no qual uma mudança na composição, riqueza e na biodiversidade da comunidade bacteriana pode ser impulsionada por um conjunto de fatores ambientais, genéticos e de doença relacionados ao hospedeiro (Levy *et al.*, 2017). Estas alterações no ecossistema microbiano são caracterizadas pelo aumento da proliferação de bactérias patogênicas e diminuição de das simbiotes e comensais. A disbiose intestinal está associada com ao risco de desenvolvimento de distúrbios intestinais e sistêmicas como doenças metabólicas, por exemplo, como obesidade, diabetes *melitus* do tipo 2, câncer colorretal, doenças inflamatórias intestinais e autoimunes (Schippa e Conte, 2014). No ambiente intestinal considerado saudável as células caliciformes secretam mucina para estabelecer uma barreira física, impedindo o contato da microbiota intestinal com o epitélio adjacente, e em paralelo, as células de Paneth produzem defensas antimicrobianas. Quando, por exemplo, a barreira de mucinas é comprometida diante de uma condição de doença a invasão de bactérias patogênicas através do epitélio intestinal é facilitada, o que pode resultar em resposta inflamatória exacerbada (Peterson *et al.*, 2015). O aumento da permeabilidade intestinal resultante de disbiose favorece também a maior translocação de lipopolissacarídeos (LPS) do lúmen intestinal para a circulação sanguínea, processo denominado chamado de endotoxemia metabólica (Peterson *et al.*, 2015; Rogero e Calder, 2018), que contribuem para o estado inflamatório.

Nesse contexto, determinados alimentos funcionais como os probióticos poderiam



exercer efeitos benéficos sobre a composição e/ou a atividade da microbiota intestinal do hospedeiro. A palavra “Probiótico” tem a seguinte origem: pro, do latim= “a favor” e bios, do grego= “vida”. Um probiótico pode ser definido como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro (Hill *et al.*, 2014). De modo geral, os suplementos probióticos visam reconstituir as comunidades microbianas de um indivíduo e restaurar as interações do mesmo com o hospedeiro. Os mecanismos de ação dos probióticos podem ocorrer em três níveis. O primeiro ocorre no lúmen intestinal onde bactérias probióticas podem interferir no crescimento ou sobrevivência de microrganismos patogênicos por um mecanismo denominado exclusão competitiva. No segundo nível, bactérias probióticas podem interagir com o muco intestinal e o epitélio, e são capazes de aumentar a função barreira e a resposta imune da mucosa. Já no terceiro nível, podem atuar na resposta imune sistêmica e em outros órgãos em potencial, como o cérebro (Rijkers *et al.*, 2010). Os probióticos mais utilizados são: *Lactobacillus spp* (ex. *casei spp*, *shirota*, *brevis*), Cocos gram-positivos (ex. *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*), Bacilos (ex. *Escherichia coli* Nissle e *Bacillus clausii*), *Bifidobacterium spp* (ex. *bifidum*, *infantum*, *lactis*) e Levedura (*Saccharomyces boulardii*).

De acordo com a Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP), prebióticos são ingredientes alimentares seletivamente fermentados que resultam em alterações específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, e proporcionam benefícios para a saúde do hospedeiro (Gibson *et al.*, 2011). Os frutooligossacarídeos (FOS) e fibras solúveis, por exemplo, contribuem para o aumento do crescimento de bifidobactérias e lactobacilos benéficos no cólon. Quando há combinação de probióticos e prebióticos e estes exercem efeitos sinérgicos temos os simbióticos, que por sua vez, podem influenciar positivamente a composição da microbiota intestinal e melhorar o funcionamento do intestino (Gibson *et al.*, 2011; Binns, 2013).

Algumas doenças e distúrbios intestinais estão relacionadas com alterações na microbiota gastrointestinal e evidências mostram que os probióticos e simbióticos podem desempenhar papel importante no alívio dos sintomas e promover benefícios à saúde (Sanchez *et al.*, 2017).

No quadro de diarreia aguda, a bactéria patogênica mais comuns é a *Escherichia coli*, seguida por membros do gênero *Salmonella*, *Campylobacter* e *Shigella*. Os probióticos na diarreia infecciosa atuam por meio da competição por nutrientes disponíveis e sítios de ligação, modificando a dinâmica de pH, oxigênio, e moléculas no intestino contribuindo para aumentar a resposta imune específica e não específica. Os resultados mostram um efeito positivo e consistente na redução da duração e frequência das evacuações. A diarreia associada a antibioticoterapia, está, também, relacionada com presença e crescimento da bacteriobactéria *C. difficile*. Os fatores de risco associados com a infecção por *C. difficile* além do uso de antibiótico, são: idade (> 65 anos), uso de quimioterapia, internação hospitalar por longos períodos, imunodeficiência e doença inflamatória intestinal. Evidências mostram que determinados probióticos/probióticos

podem ser eficazes na prevenção deste tipo de diarreia em adultos e crianças (Sanchez et al., 2017). Em casos de diarreia hospitalar, a profilaxia e o tratamento com probióticos e prebióticos são seguros e reduzem efeitos colaterais dos antibióticos em pelo menos 20% dos casos (Claassen, 2014).

Em relação à constipação intestinal, observou-se que o consumo de leite fermentado com probiótico *bifidobacterium animalis* por 11 dias reduziu o tempo de trânsito colônico em mulheres (Bouvier et al., 2001). Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, recrutou 100 mulheres adultas constipadas que passaram por observação clínica não intervencional durante uma semana. Após esse período, as participantes foram randomizadas no grupo que recebeu o simbiótico (probióticos + 6g de LACTOFOS®) ou que recebeu maltodextrina (grupo controle) para uso durante 30 dias. Os resultados mostraram que o grupo tratado com o simbiótico apresentou aumento da frequência de evacuação e, consistência e forma das fezes próximas aos parâmetros considerados normais (Waitzberg et al., 2013).

A síndrome do intestino irritável (SII) é uma desordem gastrointestinal comum e seu diagnóstico é feito por meio de critérios baseados em sintomas e sinais que incluem dor abdominal, empachamento e alterações nos hábitos intestinais (diarreia ou constipação). Estudos têm mostrado que a disbiose intestinal pode alterar a fisiologia gastrointestinal (permeabilidade e motilidade intestinal, e atividade do sistema imune) e desencadear mecanismos subjacentes à SII (Binns, 2013; Principi et al., 2018). A gravidade dos sintomas na SII pode estar associada com a assinatura microbiana distinta na microbiota fecal e de mucosa intestinal (Tap et al., 2017). A utilização de probióticos na SII é interessante visto que a microbiota intestinal destes indivíduos encontra-se encontrada quantitativamente e qualitativamente modificada. Probióticos como o *Lactobacillus spp* e *Bifidobacterium spp* têm se mostrado eficientes em restaurar a composição normal da microbiota por apresentarem atividade antagonista contra bactérias patogênicas que estão em maior quantidade (Principi et al., 2018). Dados de uma meta-análise mostraram que outros probióticos como *B. breve*, *B. longum* e *L. acidophilus* apresentaram benefícios significativos no alívio da dor. Em crianças, com SII, o uso de *L. rhamnosus* teve efeito significativo na melhora da dor.

Entre as doenças inflamatórias intestinais estão a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa que são caracterizadas por desregulação do sistema imune que resulta em condição inflamatória do trato gastrointestinal. Além disso, estão associadas, na fisiopatologia da doença inflamatória intestinal, a quebra da função normal de barreira exercida pelo revestimento epitelial do intestino e do muco a ele associado. Estudos têm mostrado que os probióticos podem exercer efeitos benéficos para a microbiota gastrointestinal e o sistema imune, tornando-os promissores para o tratamento destas doenças. No entanto, apesar das evidências positivas, ainda não há uma conclusão definitiva do uso de probióticos e prebióticos para estes pacientes (Binns, 2013; Principi et al., 2018).

### 3. ATUALIDADES EM PREBIÓTICOS

**Dra. Barbara Santarosa Emo Peters**

A definição do conceito de prebióticos foi sendo aprimorada ao longo dos anos e varia de acordo com alguns autores. De acordo com Gibson *et al.* (2004), prebióticos são “ingredientes fermentados seletivamente que permitem mudanças específicas, tanto da composição quanto na atividade da microflora gastrointestinal, conferindo benefícios ao bem-estar e saúde do hospedeiro” (Gibson *et al.*, 2004). Seguindo essa definição, são necessários três critérios para um prebiótico: a capacidade de resistir à digestão do hospedeiro (ex. acidez gástrica, absorção intestinal e hidrólise por enzimas de mamíferos), que eles sejam fermentados por microrganismos intestinais e que estes estimulem seletivamente o crescimento e/ou atividade de bactérias intestinais associadas à saúde e ao bem-estar. De acordo com a FAO (*Food and Agriculture Organization*), caracteriza-se como prebiótico o “componente alimentar não viável que confere um benefício à saúde do hospedeiro associado à modulação da microbiota” (Pineiro *et al.*, 2008). Nesse sentido, outra definição para prebióticos se refere a um “composto não digerível que, por meio de sua metabolização por microrganismos no intestino, modula a composição e/ou atividade da microbiota intestinal, conferindo, assim, um efeito fisiológico benéfico ao hospedeiro” (Bindels *et al.*, 2015). Assim, o conceito para prebióticos exige esclarecimentos sobre especificidade, mecanismos de efeito, atributos de saúde e relevância. Desse modo, o conceito mais atual sobre prebióticos é: “Substrato utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício para a saúde” (Gibson *et al.*, 2017).

Diante de todas essas definições, as principais conclusões atuais sobre prebióticos indicam que embora estes substratos mais atuais sejam administrados por via oral, eles também podem ser administrados diretamente a outros locais do corpo colonizados por microrganismos como o trato vaginal e a pele. Além disso, os efeitos na saúde conferidos pelos prebióticos estão evoluindo e, atualmente, incluem benefícios para o trato gastrointestinal, cardiometabólicos, saúde mental e óssea, entre outros. Os prebióticos atualmente estabelecidos são à base de carboidratos, porém outras substâncias como polifenóis e ácidos graxos poli-insaturados convertidos nos respectivos ácidos graxos conjugados podem se adequar à definição atualizada (Gibson *et al.*, 2017). A nova definição de prebióticos é justificável em virtude de diversas questões a serem esclarecidas. Uma das questões refere-se ao esclarecimento de que os alvos prebióticos vão além da estimulação de bifidobactérias e lactobacilos e reconhece que os benefícios para a saúde podem derivar dos efeitos de outras bactérias benéficas como *Roseburia*, *Eubacterium* ou *Faecalibacterium spp.* Os prebióticos dependem do metabolismo microbiano, portanto, efeitos não microbianos não se encaixam na classificação atual. Além disso, esta nova definição permite que um prebiótico invoque mudan-

ças em qualquer ecossistema microbiano do hospedeiro e não apenas no intestino. No entanto, os prebióticos da dieta ainda devem ser não digeridos pelo hospedeiro, mas utilizados pela microbiota. Neste novo conceito, tanto a segurança prebiótica como a dose apropriada estão implícitas nesta definição. Uma dose apropriada deve ser suficiente para gerar um efeito prebiótico, mas não muito alto para induzir efeitos indesejados ou adversos como por exemplo, a formação excessiva de gás ou utilização não seletiva. A dose “adequada” irá variar dependendo do ecossistema microbiano e dos efeitos metabólicos associados. E, por fim, é necessária a demonstração de benefícios para a saúde em estudos bem controlados no hospedeiro alvo (Gibson *et al.*, 2017).

A regulação da relação simbiótica entre a microbiota intestinal e o hospedeiro ocorre por meio de uma complexa rede de interações metabólicas, imune e neuroendócrinas que envolvem um *crosstalk* entre eles. Esses sinais de interação são mediados por metabólitos que são sintetizados por microrganismos que possuem efeitos pleiotrópicos, como por exemplo metabólitos dos ácidos biliares e da colina, derivados fenólicos, vitaminas e poliaminas (Kho e Lal, 2018).

Entre os candidatos com potencial papel prebiótico estão as fibras dietéticas. Os mais amplamente aceitos como prebióticos são os fruto-oligossacarídeos (FOS), a inulina e os galacto-oligossacarídeos (GOS). Evidências sugerem que a polidextrose (PDX) também pode atuar como prebiótico (Do Carmo *et al.*, 2016).

A PDX é um polímero de glicose, aleatoriamente cruzado e altamente ramificado. Em virtude da sua complexa estrutura, a PDX não é hidrolisada por enzimas digestivas de mamíferos e passa intacta para o cólon, no qual é fermentada de forma gradual e parcial pela microbiota endógena. O restante, cerca de 60%, é excretado nas fezes. Desse modo, como a PDX não é utilizada pelo hospedeiro, a energia é fornecida apenas pela produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) pela microbiota intestinal (~1 kcal/g) (Do Carmo *et al.*, 2016).

Em relação à sua potencial ação prebiótica, estudos mostram que a PDX pode modificar benéficamente a composição e a atividade colônica microbiana. Ao contrário de outros probióticos, a PDX é fermentada de forma mais lenta e se mantém disponível como uma fonte de carbono para a microbiota ao longo do cólon, incluindo a parte distal. Este fator implica em uma produção sustentada de AGCC e quantidades menores de gás. Além disso, a produção de AGCC resulta em uma diminuição do pH no cólon, inibindo o crescimento de patógenos. Nesse sentido, o aumento de butirato é capaz de promover o crescimento e o desenvolvimento do epitélio colônico. O aumento de AGCC na parte distal do cólon também pode mediar os efeitos benéficos relacionados ao consumo de PDX como a absorção de minerais e a melhora da função gastrointestinal (Jie *et al.*, 2000; Do Carmo *et al.*, 2016). Um estudo realizado em animais que receberam PDX duas vezes ao dia por sonda oral (equivalente a 25g para dose humana) observou uma redução da ingestão acumulada de alimentos, da concentrações de triglicerídeos e colesterol total e aumento da quantidade de gordura

nas fezes. Além disso, o consumo da PDX por estes animais aumentou a quantidade de bactérias benéficas ao organismo. Verificou-se também que a PDX atua na regulação de genes (FIAF, CD36, DGATI, FXR) relacionados ao metabolismo lipídico.

Portanto, diante das evidências e de acordo com o novo conceito estabelecido para prebióticos, conclui-se que a PDX pode ser considerada uma fibra prebiótica.

## 4. USOS E BENEFÍCIOS DOS OLIGOSACARÍDEOS DO LEITE HUMANO (HMOs)

**Dra. Karina Tonon**

O leite é o primeiro alimento da dieta dos mamíferos e fornece nutrientes essenciais para garantir o crescimento e desenvolvimento adequado após o nascimento (Pereira, 2014; Fao, 2015). Por ser um alimento produzido especialmente para o lactente, o leite humano é considerado um alimento complexo e sua composição nutricional visa atender as necessidades nesta fase da vida de acordo com seu estado metabólico e fisiológico (Pires *et al.*, 2013). Na composição do leite materno maduro, o carboidrato é o macronutriente presente em maior quantidade (~58%) quando comparado com lipídeos (~33%) e proteínas (~8%). O carboidrato presente em maior quantidade no leite humano é a lactose, contribuindo com aproximadamente 87% dos açúcares presentes neste alimento, seguido por oligossacarídeos complexos denominados de oligossacarídeos do leite humano (Human Milk Oligosaccharides – HMOs), que correspondem a aproximadamente 12% e de uma pequena porcentagem de monossacarídeos (~1%).

Os HMOs são considerados o terceiro maior componente do leite humano, não são digeridos pelo lactente e apresentam mais de 200 estruturas distintas. As maiores concentrações destes oligossacarídeos são encontradas no colostro (20-25 g/L) e, após duas semanas, já no leite maduro, observa-se uma redução destes açúcares (10-15 g/L). O leite não-humano, como o leite de vaca, apresenta uma composição muito diferente de oligossacarídeos e em concentrações muito mais baixas do que o leite humano e as fórmulas infantis não contêm HMOs. (Coppa *et al.*, 2004; Andreas *et al.*, 2015; Vandenplas *et al.*, 2018). Os HMOs são glicanos sintetizados a partir de cinco monossacarídeos (glicose, galactose, N-acetil-glicosamina, fucose e ácido siálico) e são encontrados exclusivamente no leite humano em quantidades significativas (Coppa *et al.*, 2004). No leite humano existem três principais categorias de HMOs: os fucosilados, que correspondem de 35 a 50% do total de oligossacarídeos; os sializados, perfazendo de 12 a 14% e, por fim, os não-fucosilados neutros, com uma proporção de 42 a 55% do total de HMOs (Vandenplas *et al.*, 2018).

Os efeitos benéficos dos HMOs à saúde estão relacionados à modulação do sistema imunológico, do desenvolvimento neurológico e da microbiota intestinal, além da proteção a uma série de doenças, de infecções bacterianas a enterocolite necrosante (Bode, 2012).

No lumenlúmen intestinal, os HMOs atuam como prebióticos e a grande maioria destes oligossacarídeos alcançam o cólon na sua forma intacta e em consideráveis

concentrações. Mais de 90% dos HMOs são encontrados intactos e não metabolizados nas fezes de crianças. Estes oligossacarídeos promovem o crescimento de bactérias benéficas como as dos gêneros *Bifidobacteriae* *Bacteroides* (Bode, 2009; 2012; Donovan e Comstock, 2016). Além disso, exercem o efeito anti-adesivo, impedindo a adesão de patógenos ao epitélio intestinal, conferindo ao lactente proteção contra infecções e diarreia. Uma das principais causas de diarreia bacteriana está relacionada com a espécie *Campylobacter jejuni* que, na presença de HMOs fucosilados, tem sua adesão à mucosa intestinal inibida. Estudos *in vivo* mostram que estes HMOs têm um efeito inibitório na colonização por *C. jejuni* em camundongos lactentes e estudos *in vitro* mostram uma inibição da adesão a células epiteliais. Estudos observacionais mostraram que a incidência de diarreia em crianças amamentadas é inversamente relacionada com a presença de HMOs fucosilados no leite materno. (Ruiz-Palacios et al., 2003; Bode, 2009). Dados de um estudo clínico observacional mostram que quanto maior a concentração de HMOs no leite materno de mulheres que foram infectadas pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), menor o risco de transmissão do vírus através do aleitamento (Bode et al., 2012). Além dessas funções biológicas, os HMOs podem modular de forma direta a resposta celular e no epitélio intestinal do hospedeiro. Um estudo *in vitro* observou que o HMO 3'-sialilactose (3'-SL) reduziu a expressão de sialiltransferases e diminuiu a presença de ácido siálico na superfície celular. Assim, como consequência, a ligação de *E. coli* enteropatogênica foi significativamente reduzida visto que esta bactéria utiliza o ácido siálico para se ligar à célula epitelial do hospedeiro (Angeloni et al., 2005).

Outro importante efeito observado dos HMOs é a proteção contra enterocolite necrosante (EN). Estudos epidemiológicos, sugerem que a causa da enterocolite necrosante seja multifatorial e incluem: a imaturidade intestinal, o aumento da reação inflamatória, o uso de antibióticos e, principalmente, a disbiose intestinal ocasionada por uma colonização microbiana anormal no intestino e sua mucosa altamente imunorreativa. Estudos *in vivo* e observacionais têm demonstrado que HMOs podem constituir uma abordagem promissora na prevenção e tratamento da EM, mas ainda são necessários estudos clínicos que demonstrem esse efeito. Estudos *in vivo* demonstraram que o uso de HMOs pode levar a uma diminuição da reação inflamatória e caso estes resultados se apliquem em humanos, estes oligossacarídeos poderiam ser utilizados na prevenção da enterocolite necrosante em neonatos alimentados com fórmulas infantis (Jantscher-Krenn et al., 2012). Um HMO específico, denominado disialil-lacto-N-tetraose (DSLNT), parece ser responsável pela proteção conferida pelos HMOs à EN, sugerindo que este efeito é altamente específico a esta estrutura e eventualmente mediada pelo receptor do hospedeiro (Bode, 2012).

Evidências sugerem que o desenvolvimento e cognição do cérebro dependem, em parte, de gangliosídeos que contêm ácido siálico. Estudos mostram que o leite humano é uma fonte importante de ácido siálico e que este composto foi encontrado, após uma análise post-mortem de recém nascidos humanos, em maiores quantidades no cérebro de bebês amamentados quando comparado com bebês que eram alimen-

tados com fórmulas infantis (Wang *et al.*, 2003; Bode, 2012). Nesse sentido, os HMOs sializados contribuem de forma significativa para o ácido siálico no leite humano. No entanto, ainda não é conhecido se os HMOs sializados são os portadores primários deste composto aparentemente importante para o desenvolvimento cerebral (Bode, 2012).

O número de publicações referentes aos HMOs é crescente e os estudos vêm demonstrando seus efeitos promissores na promoção da saúde de lactentes e seu potencial uso como biomarcador para a identificação do risco de doenças nesta fase da vida e também como novos modelos terapêuticos.



## 5. PEPTÍDEOS E SUA INFLUÊNCIA NAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

**Dra. Cintia Pereira da Silva**

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são as principais responsáveis pelas mortes em todo o mundo, representando 71% do total. A maioria dessas mortes é causada pelas quatro principais DCNT, a saber: doença cardiovascular (44% de todas as mortes por DCNT), câncer (22%), doença respiratória crônica (9%) e diabetes (4%) (WHO, 2018).

Para que a meta de reduzir a mortalidade precoce por DCNT em um terço até 2030 seja atingida são necessárias medidas conjuntas para reduzir os principais fatores de risco como: uso do tabaco, poluição do ar, dieta inadequada, sedentarismo e uso nocivo do álcool (WHO, 2018). Nesse contexto, a obesidade figura como um fator de risco modificável de extrema importância no âmbito da saúde pública, destacando-se o papel da dieta como determinante em seu desenvolvimento (González-Muniesa *et al.*, 2017).

A deposição excessiva de gordura na obesidade tem uma etiologia multifatorial, mas é amplamente considerado que o desequilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia (balanço energético positivo) é a peça-chave para esta condição. Vários fatores atuam e interagem na regulação da ingestão de alimentos e de armazenamento de energia, contribuindo para o surgimento e a manutenção da obesidade. Entre eles, fatores neuronais, fatores endócrinos e adipocitários e fatores intestinais (Halpern *et al.*, 2004).

A ingestão alimentar e o gasto energético são controlados pela região hipotalâmica do cérebro, que regula os mecanismos de fome e saciedade por meio da produção de neuropeptídeos envolvidos nos processos orexígenos e anorexígenos. Os neuropeptídeos orexígenos são o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo agouti (AgRP); já os neuropeptídeos anorexígenos são o hormônio alfa-melanócito estimulador (Alfa-MSH) e o transcrito relacionado à cocaína e à amfetamina (CART) (Halpern *et al.*, 2004; Velloso, 2006).

A produção desses neuropeptídeos depende da interação com sinais hormonais periféricos, como a leptina, insulina, grelina e glucocorticóides. A leptina, produzida no tecido adiposo branco, atua nos receptores expressos no hipotálamo para promover a sensação de saciedade e regular o balanço energético. Apesar da concentração deste hormônio ser proporcional à massa adiposa, indivíduos obesos apresentam resistência à sua ação, limitando seu efeito anoréxico (Velloso, 2006; González-Muniesa *et al.*, 2017).

A insulina é produzida pelas células beta do pâncreas, e a sua concentração sérica também é proporcional à adiposidade. Entretanto, sua alta concentração também está diretamente relacionada a quadros de resistência. Devido ao seu efeito anabólico, a insulina

promove a queda da glicemia, constituindo um importante estímulo para o aumento do apetite. Por outro lado, este hormônio também interfere na secreção de entero-hormônios como *glucagon-like-peptide* (GLP-1), que atua inibindo o esvaziamento gástrico e, assim, promovendo uma sensação de saciedade prolongada (Halpern et al., 2004; González-Muniesa et al., 2017).

O trato gastrointestinal possui diferentes tipos de células secretoras de peptídeos que, combinados a outros sinais, regulam o processo digestivo e atuam no sistema nervoso central para a regulação da fome e da saciedade. Em situações de jejum, o estômago produz o hormônio grelina, que vai atuar no hipotálamo e promover a fome. Logo após a ingestão de alimentos, os níveis de grelina caem, dando lugar ao aumento da secreção de hormônios com papel anorexigênico, como a colecistocinina (CCK), o peptídeo YY (PYY) e o *glucagon-like peptide* (GLP-1) (Halpern et al., 2004; Suzukiet al., 2010).

Considerando a complexa regulação do balanço energético, diversos tratamentos medicamentosos têm sido propostos com a finalidade de auxiliar na redução do peso corporal. Entretanto, os potenciais efeitos colaterais e o elevado custo destes ressaltam a necessidade de se buscar estratégias alternativas para o controle da obesidade e das suas comorbidades.

Acredita-se que muitos compostos bioativos presentes nos alimentos como: a fibra alimentar, os ácidos graxos ômega-3, os compostos fenólicos e os peptídeos bioativos tenham efeitos benéficos à saúde.

Os peptídeos bioativos derivados de proteínas são cada vez mais reconhecidos por seu vasto potencial para melhorar a saúde humana e prevenir doenças crônicas. Peptídeos bioativos são definidos como fragmentos proteicos específicos que apresentam um impacto positivo nas funções do organismo, podendo beneficiar a saúde da população (Kitts e Weiler, 2003; Li et al., 2018).

Dependendo da sequência de aminoácidos, os peptídeos produzidos na digestão incompleta podem apresentar diversas atividades, incluindo ações semelhantes a opiáceos, imunomoduladoras, antimicrobianas, antioxidantes, antitrombóticas, anti-hipertensivas e hipocolesterolêmicas. Muitos dos peptídeos bioativos conhecidos são multifuncionais e podem exercer mais de um dos efeitos mencionados (Marques et al., 2015; Soares et al., 2015; Li et al., 2018).

Diversos peptídeos bioativos foram identificados a partir de vários tipos de fontes alimentares (conforme descrito no Quadro 1). Soja, ovo, leite e peixe são as proteínas mais estudadas para a preparação de peptídeos bioativos. Além da proteólise, os peptídeos bioativos também podem ser formados durante o processamento dos alimentos – em particular a fermentação –, ou serem naturalmente presentes (Li et al., 2018).

Há interesse em explorar estes componentes alimentares como possíveis alternativas

para a prevenção da obesidade. Foi demonstrado que a proteína isolada do soro de leite inibe a expressão do PPAR $\gamma$  e o acúmulo de lipídios em pré-adipócitos 3T3-L1 e também reduz significativamente o ganho de peso em ratos alimentados com dietas ricas em gordura (Rajic *et al.*, 2010). Os lactotripeptídeos Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro também podem induzir a diferenciação benéfica dos adipócitos, a adequada expressão de PPAR $\gamma$  e a secreção de adiponectina nas células 3T3-F442A, indicando seu potencial papel no tratamento da obesidade (Chakrabarti e Wu, 2015).

Uma das principais comorbidades associadas à obesidade é o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), cuja etiologia geralmente está associada ao ganho de peso e resistência à ação da insulina. A obesidade e o excesso de nutrientes levam à supressão da via de sinalização do receptor de insulina por aumentar a ativação das quinases JNK e IKK- $\beta$ , as quais induzem a fosforilação de resíduos de serina do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1), reduzindo a ação da insulina após a ativação do seu receptor, levando ao aumento da resistência periférica à ação da insulina (Czech, 2017; Hotamisligil, 2017).

Para pacientes com DM2, concentrações normais de glicose plasmática nos estados de jejum ou pós-prandial é de grande importância. A glicemia pós-prandial é regulada principalmente pelas enzimas  $\alpha$ -glicosidase e pela dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV). Assim, a redução ou inibição da atividade destas enzimas é uma estratégia importante no manejo do DM2. Nesse contexto, diversos peptídeos bioativos podem ter potencial anti-hiperglicêmico devido à sua capacidade de inibir a DPP-IV e aumentar os neuropeptídeos GLP-1 e GIP, promovendo maior saciedade (Patil *et al.*, 2015).

Peptídeos de hidrolisados de proteína de clara de ovo mostraram atividade inibitória de  $\alpha$ -glicosidase. Entre os oito peptídeos sintéticos, dois peptídeos, Arg-Val-Pro-Ser-Leu-Met e Thr-Pro-Ser-Pro-Arg, demonstram maior atividade inibitória da enzima (Yu *et al.*, 2011). Proteína isolada do soro de leite (WPI),  $\alpha$ -lactoalbumina,  $\beta$ -lactoglobulina, albumina sérica e hidrolisados de lactoferrina obtidos por digestão péptica foram investigados quanto ao seu potencial de servir como fontes naturais de inibidores de  $\alpha$ -glicosidase e DPP-IV. Os peptídeos gerados a partir das proteínas do soro do leite foram capazes de inibir as duas enzimas, apresentando potenciais efeitos benéficos na regulação da glicemia (Lacroix e Li-Chan, 2013).

Os inibidores enzimáticos agem por competição na ligação ao sítio ativo da enzima. A presença de Leucina e Prolina na sequência do peptídeo parece ser relevante para que este exerça tal inibição. A atividade inibitória da DPP-IV depende da composição e sequência dos aminoácidos, não do comprimento da proteína (Patil *et al.*, 2015).

Estudos em humanos demonstram o potencial terapêutico dos peptídeos bioativos no manejo do DM2. Em pacientes portadores da doença foi avaliado o impacto da co-ingestão de proteínas intactas ou hidrolisadas associadas a carboidratos nas respostas plasmáticas pós-prandiais de insulina e glicose. Os pacientes receberam uma única dose de carboidrato (0,7 g/kg, grupo CHO) com ou sem uma proteína de caseína intacta (0,3

g/kg, grupo PRO) ou seu hidrolisado (0,3 g/kg, grupo PROh). Os resultados mostraram que a co-ingestão de proteínas aumentou significativamente a liberação de insulina pós-prandial e reduziu em cerca de 23% a glicose plasmática pós-prandial quando comparada ao grupo CHO. Os autores sugerem que a co-ingestão proteica representa uma estratégia dietética eficaz para atenuar o aumento pós-prandial na concentração de glicose em pacientes com DM2 (Manders *et al.*, 2014).

Um estudo duplo-cego avaliou o efeito da carga, do tipo (soja ou proteína de soro de leite) e da forma (intacta ou hidrolisada) de proteínas incorporadas em uma bebida de fruta, produzida industrialmente, na resposta de insulina e glicose em 25 homens saudáveis. Foi observado que todas as bebidas contendo 6% de proteína aumentaram a resposta à insulina e diminuíram o nível de glicose no plasma quando comparadas à bebida controle. No que diz respeito ao aumento do peptídeo C plasmático, apenas a bebida enriquecida com proteína isolada do soro do leite a 6% apresentou efeito significativo em relação à bebida controle (Méric *et al.*, 2014).

É importante salientar que a maior parte dos estudos sobre os efeitos dos peptídeos bioativos foram realizados *in vitro* ou em animais. Dessa forma, ainda não é possível estabelecer seus efeitos em seres humanos. Entretanto, os resultados parecem promissores e encorajam o desenvolvimento de mais pesquisas nesta área.

**Quadro 1:** Exemplos de peptídeos bioativos derivados de proteínas alimentares e seus mecanismos de ação.

Bioativos	Fonte proteica	Peptídeos identificados	Mecanismos de ação
<b>Peptídeos antiinflamatórios</b>			
Fonte animal	Caseína bovina	Val-Pro-Pro (VPP); Ile-Pro-Pro (IPP)	- Inibe a ativação do NF- $\kappa$ B; - Diminui níveis de adipocinas
		VPP	- Inibe tanto a via MAPK-JNK ou sistema renina-angiotensina
	Ovo	Ile-Arg-Trp (IRW)	- Inibe a ativação do NF- $\kappa$ B
Fonte vegetal	Soja	Val-Pro-Tyr	- Reduz a expressão de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 e IL-17
		Lunasina	- Expressão reduzida de citocina Th2
<b>Peptídeos antihipertensivos</b>			
Fonte vegetal	Soja fermentada	His-His-Leu	- Diminuição da atividade da ECA na aorta
Fonte animal	Ovotransferrina	Ile-Gln-Trp, Leu-Lys-Pro	- Aumento da vasodilatação mediada por NO;
			- Reduz Inflamação vascular
		IRW	- Aumento da vasodilatação mediada por NO;
			- Reduz Inflamação vascular
	Lactoferrina	Leu-Ile-Trp-Lys-Leu, Arg-Pro-Tyr-Leu	- Aumento da expressão de ACE2
			- Antagonista do receptor de Ang II tipo 1 (AT1); - Inibição da vasoconstrição induzida pela angiotensina II; - Inibição da ECA
<b>Peptídeos antiobesidade</b>			
Fonte animal	Soro de Queijo	Glicomacropéptídeos de caseína	- Inibe proliferação e diferenciação
	Atum	Asp-Ile-Val-Asp-Lys-Ile-Glu-Ile	- Inibe a expressão de C/EBPs e PPAR $\gamma$ ; - Inibe a diferenciação de adipócitos
	Leite	IPP e VPP	- Aumenta a expressão de PPAR $\gamma$ e adiponectina; - Anti-inflamatório
Fonte vegetal	Soja preta	Mistura de peptídeos sem isoflavonas (BSP)	- Diminui apetite
	Proteína de soja $\beta$ -conglícinina	Val-Arg-Ile-Arg-Leu-Leu-Gln-Arg-Phe-Asn-Lys-Arg-Ser	- Ativa fosforilação da AMPK e da STAT3; - Suprime o apetite; - Estimula a liberação de CCK
<b>Peptídeos antidiabetes tipo 2</b>			
Fonte vegetal	Soja	Aglicina	- Aumenta a fosforilação do receptor de insulina, IRS1 e Akt; - Aumenta a translocação do GLUT4 para a membrana celular
		Trp-His	- Ativa AMPK de maneira independente de insulina; - Aumenta a translocação do GLUT4 para a membrana celular
Fonte animal	Glicomacropéptídeo de caseína do leite bovino	Ile-Pro-Pro-Lys-Lys-Asn-Gln-Asp-Lys-Thr-Glu	- Aumenta a fosforilação da Akt e AMPK; - Aumenta a fosforilação da Akt e AMPK;

**Fonte:** Adaptado de Li et al., 2018.

## 6. PEPTÍDEOS BIOATIVOS: BENEFÍCIOS DO COLÁGENO

**Dra. Geórgia Alvares de Castro**

O Colágeno é uma proteína estrutural e o principal componente do tecido conjuntivo. Ela é encontrada abundantemente na pele, tecido conectivo, tendões, ligamentos, músculo esquelético e vasos sanguíneos, sendo considerada a proteína mais abundante em seres humanos (Zdzieblik *et al.*, 2015).

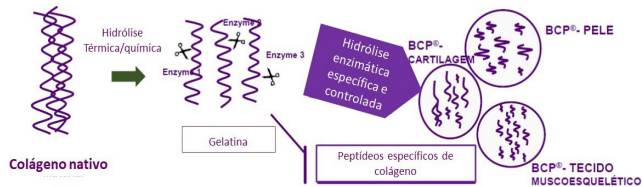
O colágeno é considerado como uma proteína de baixo valor biológico, principalmente devido à ausência do aminoácido triptofano. No entanto, a mistura de aminoácidos tem se mostrado superior em comparação com a proteína do soro na manutenção do equilíbrio de nitrogênio e do peso corporal durante uma dieta de baixa proteína (Hays *et al.*, 2009). Além disso, o colágeno contém quantidades relativamente altas de arginina e glicina, ambas conhecidas como importantes substratos para a síntese de creatina no corpo humano (Zdzieblik *et al.*, 2015). Também observa-se no perfil aminoacídico do colágeno que mais de 50% da sua composição são os aminoácidos: glicina, prolina e o aminoácido utilizado como biomarcador, a hidroxiprolina (Courts, *Food Science and Technology*, 1977).



**Figura 1:** Absorção, distribuição e efeito biológico do peptídeo bioativo de colágeno.

O processo de hidrólise enzimática do colágeno produz peptídeos de colágeno que são considerados ingredientes alimentícios e alguns apresentam bioatividade. Essa estratégia tem se mostrado eficaz para aumentar a biodisponibilidade desta proteína e potencializar seus efeitos biológicos, uma vez que os peptídeos são rapidamente absorvidos no intestino delgado na forma intacta (Oesser *et al.*, 1999; Ohara *et al.*, 2007), podendo ser distribuídos e acumulados em tecidos-alvo e exercer efeito regulatório (Figura 1).

É importante salientar que nem todo peptídeo de colágeno é considerado um peptídeo bioativo de colágeno (BCP). Para ser considerado peptídeo bioativo a hidrólise deve acontecer de maneira específica e controlada (Figura 2). A hidrólise térmica e/ou química não controlada produz peptídeos de colágeno sem qualquer uniformidade e especificidade não sendo possível atribuir os efeitos biológicos observados com o BCP.



**Figura 2:** Processo de obtenção dos peptídeos de colágeno e dos peptídeos bioativos de colágeno (BCP).

Os peptídeos bioativos são cada vez mais reconhecidos por seu vasto potencial para contribuir com a manutenção da saúde favorecendo o processo anabólico, ou seja, mantendo a homeostase destes tecidos naturalmente ricos em colágeno que estão constantemente em estresse oxidativo. Peptídeos bioativos são definidos como fragmentos proteicos específicos que apresentam um impacto positivo nas funções fisiológicas e metabólicas do organismo, podendo beneficiar a saúde da população (Kitts e Weiler, 2003; Li *et al.*, 2018). É importante ressaltar, ainda, que nem todos os peptídeos de colágeno são iguais, havendo diferenças importantes em relação ao à massa molecular e aos aminoácidos terminais, conferindo características diferentes, com funções biológicas distintas. Estas características específicas ocorrem devido ao processo único de obtenção destes BCPs, sendo, geralmente, patenteados, pois conferem especificidade biológica de acordo com a distribuição da massa molecular destes peptídeos (Figura 2).

Estudos em roedores mostraram que a administração de peptídeos de colágeno aumentou a matriz óssea (Watanabe-Kamiyama *et al.*, 2009), melhorou o metabolismo ósseo (Benhamou *et al.*, 2009; Guillerminet *et al.*, 2010) e aumentou a resistência biomecânica das vértebras (De Almeida Jackix *et al.*, 2010).

Em mulheres na pós-menopausa, a suplementação com 5 g/dia de peptídeos bioativos de colágeno aumentou a densidade mineral óssea. Além disso, essa suplementação foi

associada a uma mudança favorável nos marcadores ósseos, indicando aumento da formação óssea e redução da degradação óssea, favorecendo a homeostase óssea (König *et al.*, 2018).

A suplementação com BCP também parece ser eficaz na melhora da força muscular em indivíduos com sarcopenia. Um estudo duplo-cego realizou a suplementação com 15 g/dia de BCP durante 12 semanas em idosos, associada a um treinamento de resistência 3 vezes/semana. Em comparação ao grupo placebo, os indivíduos que receberam o BCP apresentaram maior ganho de força, maior ganho de massa livre de gordura (tecido muscular esquelético) e maior redução de massa de gordura ( $p < 0,05$ ), demonstrando ser uma estratégia coadjuvante eficaz no tratamento da sarcopenia em idosos (Zdzieblik *et al.*, 2015; Jendricke *et al.*, 2019; Oertzen-Hagemann *et al.*, 2019).

Além de auxiliar no tratamento da sarcopenia, a suplementação com colágeno também auxilia na recuperação do desempenho físico após um treinamento resistido de alta intensidade em homens jovens e treinados. O colágeno não apresentou diferença quando comparado à proteína do soro do leite (whey), demonstrando que a recuperação da força muscular, bem como os desempenhos anaeróbico ou aeróbico não são marcadamente influenciados pelo tipo de suplemento proteico (Rindom *et al.*, 2016).

Uma recente metanálise de ensaios clínicos randomizados investigou a eficácia e segurança de suplementos alimentares para pacientes com osteoartrite. Os autores concluíram que a suplementação com colágeno apresenta melhoras significativas na dor em pacientes com osteoartrite de mão, quadril ou joelho a curto e médio prazo (Liu *et al.*, 2018).

Além dos efeitos à saúde, os peptídeos bioativos de colágeno tem sido bastante estudados com em relação aos seus efeitos na fisiologia cutânea atuando no aumento de elasticidade e prevenção do envelhecimento e rugosidade da pele. Um estudo duplo-cego conduzido com 69 mulheres com idade entre 35 e 55 anos comparou os efeitos da suplementação de BCP em diferentes doses (2,5 g/dia e 5 g/dia) durante oito semanas. No final do estudo a elasticidade da pele em ambos os grupos que recebeu receberam BCP mostrou uma melhoria significativa em comparação ao placebo, sendo ainda mais evidente entre as mulheres com mais de 55 anos (Proksch *et al.*, 2014). A rugosidade de uma mesma paciente do grupo de intervenção após 8 semanas, reduziu em 32% em relação ao tempo zero, e 49,9% em relação ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ) (Proksch *et al.*, 2014). Outro estudo, quantificou a biossíntese de pró-colágeno e elastina na pele de indivíduos do grupo de intervenção. Houve um aumento de 65% de pró-colágeno e 18% de elastina após 8 semanas (Proksch *et al.*, 2014).

Dessa forma, considerando as diversas funções biológicas dos BCP ressalta-se a sua relevância como tratamento coadjuvante em situações que aumentam a demanda fisiológica de proteínas e, particularmente, de colágeno pelos tecidos naturalmente ricos em colágeno nos seres humanos.



## 7. METABOLISMO CELULAR E APLICAÇÕES DE AMINOÁCIDOS E SEUS METABÓLITOS

**Dra. Marilia Seelaender**

A sarcopenia é definida como a perda de massa muscular frequentemente observada com a idade avançada, sem haver, no entanto, perda de peso corporal. Ela está associada à incapacidade, mobilidade reduzida, hospitalização e várias comorbidades, incluindo comprometimento cognitivo (Edwards e Buehring, 2015; Tolea e Galvin, 2015). A sua prevalência é maior entre mulheres, entretanto após os 80 anos esse quadro se inverte, observando-se uma maior prevalência entre homens (Beaudart *et al.*, 2015).

Há alguns anos a sarcopenia foi reconhecida como doença, recebendo um CID (código internacional de doença) identificado como M62.84 (Anker *et al.*, 2016). Isso deve proporcionar um aumento na disponibilidade de ferramentas de diagnóstico e um maior interesse no estudo de drogas para o seu tratamento.

Uma das causas da sarcopenia do idoso é a baixa ingestão de proteínas, nutriente essencial para a manutenção da massa muscular. Entre os idosos observa-se que esse nutriente é capaz de promover saciedade demasiadamente prolongada, podendo comprometer o apetite ao longo do dia (Paddon-Jones e Leidy, 2014).

Associado a este fator, observa-se que o envelhecimento tem sido associado a uma redução da síntese proteica muscular em resposta à ingestão de proteínas, denominada “resistência anabólica”. Alguns autores sugerem que esse quadro de resistência é derivado da deficiência na digestão e absorção de proteínas, menor perfusão e, conseqüentemente, menor captação de aminoácidos no tecido muscular e redução da expressão de vias de sinalização anabólica (Burd *et al.*, 2013).

Outro fator que contribui para o desenvolvimento e agravamento da sarcopenia é o envelhecimento associado à inflamação sistêmica crônica de baixo grau, conhecido como *inflammaging* (Franceschi, 2007).

Diferentemente da sarcopenia, a caquexia refere-se à perda de peso generalizada em consequência a doenças, sendo acompanhada por perda de massa muscular (componente sarcopênico). Ela é frequentemente observada em pacientes com doenças crônicas ou terminais, como câncer, AIDS, insuficiência cardíaca congestiva, tuberculose, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, artrite reumatoide (AR), doença de Crohn e outras (Kotler, 2000).

Até hoje não há tratamento único que reverta a caquexia e a sarcopenia inflamatória associada às doenças crônicas. A associação da atividade física a um correto manejo dietético é a principal abordagem na prevenção da sarcopenia. Considerando apenas o manejo dietético, deve-se considerar que o aumento na ingestão total de proteínas pelo paciente irá proporcionar maior saciedade, podendo reduzir a ingestão calórica total. Sendo assim, é importante priorizar a ingestão de tipos específicos de proteínas e aminoácidos que sejam mais eficientes em atenuar a perda de massa magra associada à resistência anabólica e à doença crônica.

Nesse contexto, diversos estudos defendem o uso de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR), particularmente a leucina e seu metabólito beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB), uma vez que possuem efeitos comprovados no aumento da síntese proteica, redução da proteólise e proteção das células musculares (Barillaro *et al.*, 2013).

A leucina estimula processos anabólicos através da ativação do mTOR, além de contribuir para a síntese de alanina e glutamina muscular e atenuar a perda muscular esquelética (Paddon-Jones e Rasmussen, 2009). Um estudo multicêntrico com seis países europeus demonstrou que a suplementação com 3 g/dia de leucina associada à vitamina D foi eficaz em aumentar a massa muscular de idosos (Bauer *et al.*, 2015). Uma meta-análise de 16 estudos de suplementação de leucina em indivíduos idosos demonstrou exercer efeitos benéficos sobre o peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e massa magra em indivíduos propensos à sarcopenia (Komar *et al.*, 2015).

Em pacientes com caquexia induzida pelo câncer de pulmão, a ingestão de 14 g de aminoácidos essenciais (40% leucina) aumentou a síntese proteica e anabolismo proteico líquido (Engelen *et al.*, 2015). Os autores concluíram, ainda, que o alto potencial anabolizante dos aminoácidos essenciais na dieta em pacientes com câncer é independente de seu estado nutricional, resposta inflamatória sistêmica ou história da doença, sugerindo um papel fundamental dos aminoácidos essenciais em novas abordagens nutricionais para prevenir a perda muscular, melhorando assim o resultado de pacientes com câncer avançado.

Em relação à segurança na suplementação de leucina, sugere-se que uma ingestão de até 250 mg/Kg/dia não oferece riscos à saúde (Millward, 2012).

O HMB é o metabólito da leucina que atua de forma consistente a via de sinalização do mTOR, além de modular a degradação e aumentar a síntese proteica, participa também na estabilização da membrana da célula muscular, ajudando a mantê-la intacta (Eley *et al.*, 2007; Zanchi *et al.*, 2011). Grande parte dos efeitos observados com a suplementação de leucina podem ser atribuídos a este metabólito.

A suplementação com HMB é capaz de aumentar seus níveis plasmáticos, podendo ser efetivamente captado pelo músculo esquelético (Vukovich, Slater, *et al.*, 2001) e a sua segurança é estabelecida com doses de até 6 g/dia sem efeitos tóxicos (Molfino *et al.*, 2013; Wilson *et al.*, 2013).

Vukovich e colaboradores demonstraram que a suplementação com 3 g/dia de HMB em idosos foi capaz de reduzir a massa de gordura e aumentar a massa magra (Vukovich, Stubbs, *et al.*, 2001). Resultados semelhantes foram observados em estudos que suplementaram HMB associado à atividade física (Stout *et al.*, 2015), estratégia que pode intensificar o ganho de massa muscular.

A carnitina também parece ter papel relevante em situações como a sarcopenia e a caquexia. Ela é um aminoácido trimetilado que facilita a transferência de ácidos graxos de cadeia longa do citoplasma para as mitocôndrias, onde são processados por oxidação para produzir ATP (Silvério *et al.*, 2011).

Em ratos com caquexia induzida por sarcoma a suplementação de carnitina atenuou a perda de massa magra e diminuiu as concentrações de interleucina-1 (IL-1) comparadas ao grupo controle, sugerindo que a carnitina pode melhorar a caquexia do câncer por meio da redução do estado inflamatório (Laviano *et al.*, 2011).

Portanto, considera-se que a combinação de aminoácidos e metabólitos que modulem modula as vias de aquisição/ perda de massa magra devem ser priorizadas no manejo da sarcopenia e da caquexia.

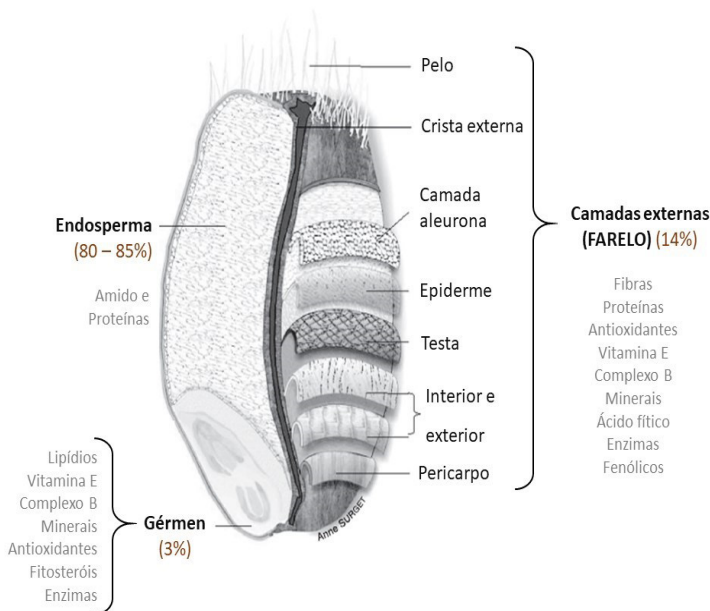
## 8. BIOATIVOS DOS CEREAIS INTEGRAIS: MUITO ALÉM DAS FIBRAS

**Dra. Bruna Mattioni**

O consumo de cereais pela espécie humana é datado de pelo menos 14 mil anos atrás, na forma de pão, na região do crescente fértil (Arranz-Otaegui *et al.*, 2018).

Os cereais são gramíneas cujas sementes (grãos) são caracterizadas pela semelhança na estrutura anatômica. Para ser considerado integral, o cereal deve apresentar o grão intacto, quebrado ou flocado após a remoção de partes não comestíveis, como a casca, mantendo o endosperma, o gérmen e o farelo nas mesmas proporções relativas como existem no grão intacto (Van Der Kamp *et al.*, 2014; Ross *et al.*, 2017).

Os grãos de cereais têm três componentes anatômicos principais (endosperma, o gérmen e farelo), cada um relacionado à sua função dentro da semente e cada um com uma composição única, que afeta o valor nutricional das diferentes espécies de grãos. O farelo é uma estrutura de múltiplas camadas e é considerado a proteção da semente. (Figura 1).



**Figura 1:** Estrutura anatômica de um grão de trigo integral e sua respectiva composição nutricional.

**Fonte:** Adaptado de Seal et al. (2016).

As camadas externas (farelo) podem ser removidas com grande precisão em métodos modernos de moagem. Entretanto, a remoção de cada camada afeta o perfil nutricional do grão, com perdas significativas de fibras, vitaminas, minerais e fitoquímicos – comprometendo o potencial antioxidante deste alimento (Seal et al., 2016).

A maior parte do grão é o endosperma, que corresponde a até 85% do peso seco dos cereais. Nutricionalmente, o endosperma é composto majoritariamente por amido, e, em menor proporção, por proteínas (Seal et al., 2016).

O gérmen é a menor fração do grão, constituindo cerca de 2,5% do peso total. Ele possui altos teores de lipídios, proteínas e minerais como K, Ca, Mg e Zn, além de vitamina A, tocoferóis e tocotrienóis (Seal et al., 2016).

**Tabela 1:** Principais cereais e pseudocereais consumidos no mundo.

Cereais	Nomenclatura Científica
Trigo	<i>Triticum</i> spp.
Arroz	<i>Oryza</i> spp.
Cevada	<i>Hordeum</i> spp.
Milho	<i>Zea mays</i>
Centeio	<i>Secale</i> spp.
Aveia	<i>Avena</i> spp.
Painço (Milheto)	<i>Brachiaria</i> spp.; <i>Pennisetum</i> spp.; <i>Panicum</i> spp.; <i>Setaria</i> spp.; <i>Paspalum</i> spp.; <i>Eleusine</i> spp.; <i>Echinochloa</i> spp.
Sorgo	<i>Sorghum</i> spp.
Pseudocereais	Nomenclatura Científica
Amaranto	<i>Amaranthus caudatus</i>
Quinoa	<i>Chenopodium quinoa</i>
Arroz selvagem	<i>Zizania aquatica</i>
Trigo sarraceno	<i>Fagopyrum</i> spp.

**Fonte:** Van Der Kamp et al., 2014.

Alguns alimentos apresentam composição nutricional semelhante aos cereais, além de serem utilizados para finalidades equivalentes. Entretanto, a sua característica botânica é diferente, sendo considerados pseudocereais (Tabela 1) (Van Der Kamp *et al.*, 2014). Alimentos como linhaça, chia, gergelim (sementes) e soja, lentilha e grão-de-bico (leguminosas) são comumente confundidos com cereais ou pseudocereais. Entretanto, estes alimentos não apresentam qualquer semelhança nutricional ou botânica que os permitam essa classificação.

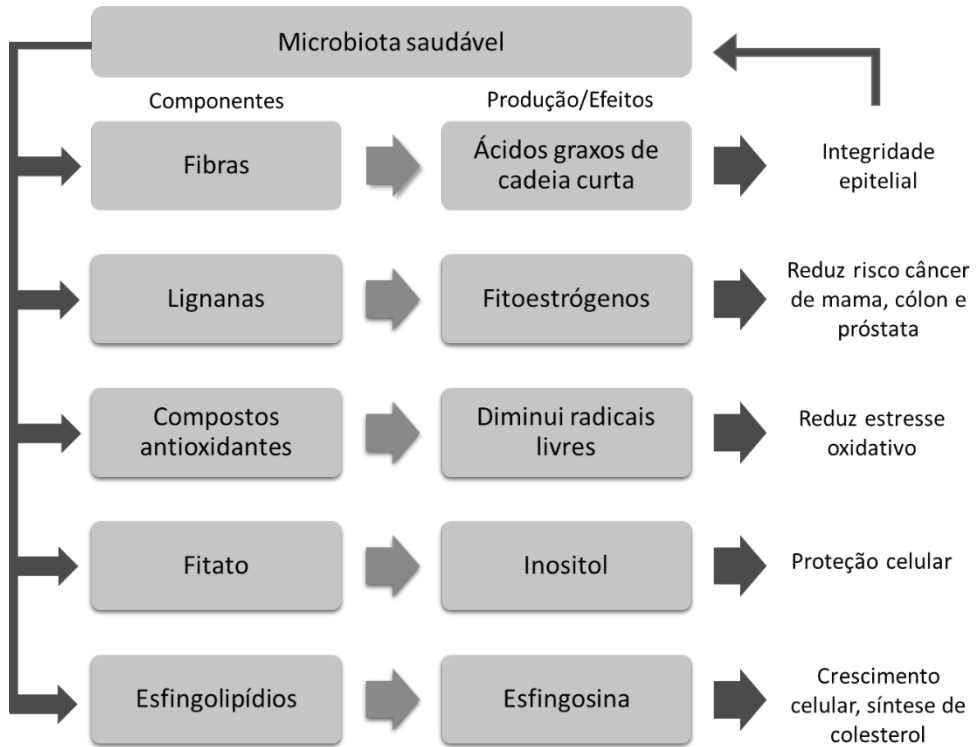
Os compostos bioativos dos cereais integrais veem recebendo destaque na literatura desde que algumas pesquisas mostraram que o conteúdo de fitoquímicos e a atividade antioxidante desse grupo alimentar é maior do que o esperado. Além disso, a composição de fitoquímicos dos grãos integrais se diferencia daquela observada em frutas e hortaliças, fazendo com que esses grupos alimentares se complementem na alimentação (Liu, 2007).

A maioria dos fitoquímicos dos grãos integrais estão presentes na fração farelo/gérmen (Figura 1). Na farinha de trigo integral, a fração farelo/gérmen contribui com 83% do conteúdo total de fenólicos, 79% do teor total de flavonoides, 78% do total de zeaxantina, 51% do total de luteína e 42% do total de  $\beta$ -criptoxantina (Liu, 2007).

Tendo em vista a composição nutricional do cereal integral, diversos estudos populacionais e meta-análises objetivaram avaliar o efeito do seu consumo na saúde. Seu consumo habitual parece estar associado ao menor peso corporal (O'neil *et al.*, 2010; Giacco *et al.*, 2011), melhor saúde intestinal (Slavin *et al.*, 1999; Slavin, 2003) e redução do risco de diabetes, doença cardiovascular e câncer (Aune *et al.*, 2016; Benisi-Kohansal *et al.*, 2016; Zong *et al.*, 2016).

Um importante estudo publicado no *Journal of American Medical Association* (JAMA) avaliou a associação entre o consumo de cereais integrais e o risco de mortalidade em dois grandes estudos prospectivos de coorte. Foram avaliadas 74.341 mulheres do *Nurses' Health Study* (1984–2010) e 43.744 homens do *Health Professionals Follow-Up Study* (1986–2010). Os autores observaram que a cada porção de 28 g de grãos integrais consumidos ao dia houve uma redução em 5% na mortalidade total (95% IC: 2% - 7%) e em 9% na mortalidade por doenças cardiovasculares (95% IC: 4% -13%), independente de outros fatores dietéticos e de estilo de vida (Wu *et al.*, 2015).

Os benefícios à saúde conferidos pelos grãos integrais se devem à sua ampla composição nutricional, que inclui fibras, vitaminas, minerais e fitoquímicos, além de um potencial antioxidante elevado (Slavin, 2003). A Figura 2 esquematiza os possíveis mecanismos de ação dos cereais integrais na saúde, ilustrando as interações entre os componentes dos grãos integrais e a microbiota, com implicações importantes na saúde e na doença.



**Figura 2:** Interações entre os componentes dos grãos integrais e a microbiota, com suas possíveis implicações na saúde e na doença.

**Fonte:** Slavin (2003).

A recomendação de ingestão preconizada pela maioria dos estudos e adotada em diversos países é de uma a três porções de cereais integrais ao dia, equivalente a 48 g/dia de grãos integrais para adultos (Seal *et al.*, 2016).

## 9. ATUALIZAÇÃO EM ÔMEGA 3

**Dra. Tânia Martinez**

Os ácidos graxos são classificados de acordo com o número de ligações duplas em sua cadeia: saturados, monoinsaturados e polinsaturados. Na alimentação os principais ácidos graxos saturados são o palmítico, o láurico, o mirístico e o esteárico. Entre os monoinsaturados está o ácido oleico, e em relação aos polinsaturados, estes podem ser classificados em ômega-3 ou ômega-6 (Faludi *et al.*, 2017).

Os ácidos graxos ômega-3 são compostos pelo ácido alfa-linolênico (ALA-C18:3) que é proveniente de fontes de origem vegetal como a soja, a canola e a linhaça, e pelos ácidos eicosapentaenoico (EPA – C20:5) e docosa-hexaenoico (DHA – C22:6), cuja as principais fontes alimentares como peixes e outros frutos do mar. O óleo de peixe de bacalhau é conhecido pelo seu alto teor de ômega-3 e é obtido de peixes oleosos ou magros. Os ácidos graxos ômega-3 são essenciais para a saúde humana e são adquiridos por meio da alimentação visto que mamíferos são incapazes de sintetizá-los por limitações biossintéticas. A bioconversão do ácido alfa-linolênico em mamíferos resulta na formação de EPA e DHA por meio de processos de elongações e dessaturações e pode ser influenciada por fatores fisiológicos e externos. (Calder, 2012; Faludi *et al.*, 2017). Em proporções adequadas, tanto EPA quanto o DHA podem ter influência na natureza física das membranas celulares, nas respostas mediadas por proteínas de membrana, na geração de mediadores lipídicos, na sinalização celular e na expressão gênica de diferentes tipos de células. Desse modo, esses nutrientes podem impactar tanto na fisiologia das células e dos tecidos, bem como na resposta destes aos sinais externos (Calder e Yaqoob, 2009).

Os primeiros dados dos benefícios do consumo de ácidos graxos ômega-3 são provenientes de um estudo onde observou-se que esquimós residentes na Groenlândia tinham uma menor incidência de doenças cardiovasculares comparado com outras populações do mundo. Os autores desta pesquisa, verificaram que esta população consumia grandes quantidades de peixes, focas e outros animais marinhos daquela região, ricos em ômega-3 (Dyerberg e Bang, 1979). Segundo dados da FAO (2018), o consumo de pescados por ano é de cerca de 5 a 10kg, com previsão de aumento para toda região da América.

Os principais mecanismos de ação dos ácidos graxos ômega-3 estão relacionados com efeitos nos marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial, alteração nos níveis de lipídeos plasmáticos, ação antitrombótica, prevenção da arritmia cardíaca, redução da pressão arterial, estresse oxidativo e efeito nos níveis de homocisteína e óxido nítrico. Nesse contexto, os benefícios clínicos do consumo desses ácidos graxos polinsaturados estão associados ao seu efeito hipolipemiante, hipotensor, anti-agregante, anti-arritmico e anti-inflamatório.

Os ácidos graxos ômega-3 promovem a diminuição da concentração sérica de triglicéridos



des (TG) por meio da diminuição da síntese hepática de VLDL por meio de mecanismos que incluem: a redução da disponibilidade de ácidos graxos para a síntese de TG em virtude da diminuição da lipogênese de novo; aumento da beta-oxidação de ácidos graxos; redução da captação de ácidos graxos não esterificados para o fígado; redução de atividade enzimática para síntese de TG e aumento da síntese hepática de fosfolípidios (Harris *et al.*, 2008; Mozaffarian e Wu, 2011).

O consumo de ômega-3 exerce um efeito hipotensor por meio da redução da frequência cardíaca de repouso e a pressão arterial. Nestes casos, sugere-se que os ácidos graxos ômega-3 atuem de forma indireta como por exemplo por meio da melhora do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo ou pelo aumento do tônus vagal. Evidências indicam que os ácidos graxos ômega-3 aumentam a produção de óxido nítrico, atenuando as respostas vasoconstrictoras à norepinefrina e angiotensina II, aumentando as respostas vasodilatadoras. Desse modo, estes mecanismos contribuem para a redução da resistência vascular e pressão arterial (Mozaffarian e Wu, 2011). No entanto, estes efeitos são pequenos e doses-dependente. O consumo de altas doses (> 3g/dia) reduz a pressão arterial em aproximadamente 3mmHG (Morris *et al.*, 1993).

O efeito anti-trombótico associado à ingestão dos ácidos graxos ômega-3 está associado à inibição da síntese de tromboxano A<sub>2</sub>, um eicosanoide responsável por induzir a agregação plaquetária em detrimento da produção do tromboxano A<sub>3</sub>. O tromboxano A<sub>2</sub> tem sua produção reduzida de forma competitiva na presença destes ácidos graxos (Cintra *et al.*, 2017). No entanto, em estudos realizados com humanos os efeitos do consumo de ômega-3 na agregação plaquetária e nos fatores de coagulação ainda não são consistentes (Mozaffarian e Wu, 2011).

A avaliação do potencial efeito antiarrítmico dos ácidos graxos ômega-3 em humanos ainda é um desafio em virtude da falta de biomarcadores fisiológicos precisos para quantificar o potencial antiarrítmico. No entanto, estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que esses efeitos estão relacionados com a influência direta dos ácidos graxos ômega-3 com a eletrofisiologia de miócitos atriais e ventriculares que seriam potencialmente mediadas por efeitos nos íons dos canais de membrana ou conexões de células. Um estudo observacional e um ensaio clínico randomizado verificaram que o consumo de ômega-3 reduziu o risco de morte súbita (Mozaffarian e Wu, 2011).

Os ácidos graxos ômega-3 podem atuar no processo inflamatório por diversos mecanismos associados por exemplo à composição fosfolipídica da membrana celular, o que resulta na síntese de mediadores lipídicos de baixo potencial inflamatório. Além disso, podem atuar como agonistas do receptor de ativação de proliferação de peroxissomas (PPAR), que uma vez ativado exerce efeitos anti-inflamatórios ao impedir a ativação de fatores de transcrição (NF- $\kappa$ B; AP-1) e, conseqüentemente a expressão de genes pró-inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ). Outro mecanismo associado a esta função anti-inflamatória está associado ao receptor acoplado à proteína G-120 (GPR120). Os ácidos graxos ômega-3, tanto EPA como DHA, são capazes de se ligar a este receptor e ao final do processo

que inclui várias etapas, inibir a via de sinalização do NF- $\kappa$ B, reduzindo a expressão de genes com ação pró-inflamatória. Nesse contexto, os ácidos graxos ômega-3 também estão envolvidos na modulação da produção de prostaglandinas, importantes para a resposta inflamatória (Calder, 2010; Cintra *et al.*, 2017). Em relação a biomarcadores inflamatórios como por exemplo a proteína C-reativa (PCR), não foi observado mudanças neste parâmetro. Desse modo, ainda não está claro se estes efeitos são clinicamente significativos diante das recomendações de ingestão habituais (Mozaffarian e Wu, 2011).

De acordo com dados a nova Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017), os dados ainda são controversos em relação ao consumo de peixes ricos em ômega-3 e a prevenção secundária de eventos cerebrovasculares. Em relação à prevenção primária, o consumo diário de 250mg de EPA e DHA pela alimentação foi associado à uma redução de 35% da morte súbita. No caso dos efeitos na redução do risco cardiovascular, apesar das correlações positivas com as concentrações séricas de EPA e DHA, os estudos clínicos randomizados recentes não comprovam benefícios com a suplementação destes ácidos graxos ômega-3 na redução de eventos como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e morte por doença cardiovascular (Faludi *et al.*, 2017). Ainda segundo a diretriz, outra fonte importante de ômega-3 (EPA e DHA) e que ocorrem naturalmente na forma de fosfolípidos é o óleo de krill. Por ser hidrossolúvel, o óleo de krill apresenta melhor digestibilidade e não tem risco de contaminação por mercúrio (Faludi *et al.*, 2017). Evidências recentes indicam que o baixo consumo de ácidos graxos ômega-3 pode predispor alguns indivíduos à depressão e ansiedade e que a suplementação com estes compostos poderia ser uma estratégia importante na prevenção ou ainda no tratamento dessas doenças. No entanto mais estudos na área ainda são necessários para maiores esclarecimentos da atuação destes ácidos graxos neste contexto (Larrieu e Layé, 2018).

## 10. QUALIDADE NUTRICIONAL DE CULTIVOS ALIMENTARES

**Dra. Magdalena Rossi**

As deficiências de micronutrientes ainda acometem mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento, sendo consideradas fatores de risco à saúde e sobrevivência de grupos vulneráveis (Wang *et al.*, 2016; Gödecke *et al.*, 2018).

Mudanças demográficas, sociais e econômicas rápidas em muitos países de baixa e média renda levaram ao aumento da urbanização e mudanças nos sistemas alimentares, estilos de vida e hábitos alimentares. Como consequência, os padrões alimentares mudaram para o aumento do consumo de alimentos processados que são frequentemente ricos em energia, em gorduras saturadas, açúcar e sal e pobres em fibras e vitaminas. Nesse contexto, enquanto persistem grandes prevalências de déficit de crescimento e desnutrição na infância, observa-se um aumento simultâneo de sobrepeso e obesidade em todas as faixas etárias, geralmente nos mesmos países e comunidades com níveis relativamente altos de desnutrição infantil. Essa coexistência de desnutrição com sobrepeso e obesidade é comumente referida como o “duplo ônus” da desnutrição (FAO, 2018; Gödecke *et al.*, 2018).

Além disso, os indivíduos com sobrepeso e obesidade também podem ser afetados por deficiências de micronutrientes (vitaminas e minerais), que geralmente são causadas pela ingestão dietética insuficiente ou baixa biodisponibilidade. Por cursarem por vezes despercebidas, estas deficiências têm sido denominadas como “Fome Oculta” (FAO, 2018; Gödecke *et al.*, 2018).

Embora a deficiência de micronutrientes seja de elevada prevalência em muitas regiões do mundo e apresente elevado impacto social, existem alternativas de solução de relativo baixo custo e alta efetividade. Os programas incluem desde a diversificação alimentar para promover o consumo dos alimentos ricos em vitaminas e minerais, a distribuição de suplementos medicamentosos, até a fortificação de alimentos (FAO; WHO, 2018).

Apesar dos esforços da fortificação industrial estarem se tornando mais difundidos nos países em desenvolvimento, estes são limitados por seus custos contínuos e pela cobertura imperfeita da população-alvo, particularmente a população rural pobre e crianças jovens (FAO; WHO, 2018). A principal desvantagem do uso de suplementação é o seu custo relativamente alto. Além disso, enquanto certas populações são fáceis de alcançar através das instituições existentes (por exemplo, crianças em idade escolar através das escolas), muitas vezes é difícil de realizar uma cobertura completa de mais pessoas em risco, mulheres pobres e crianças muito jovens. Assim, a suplementação tem sido muitas

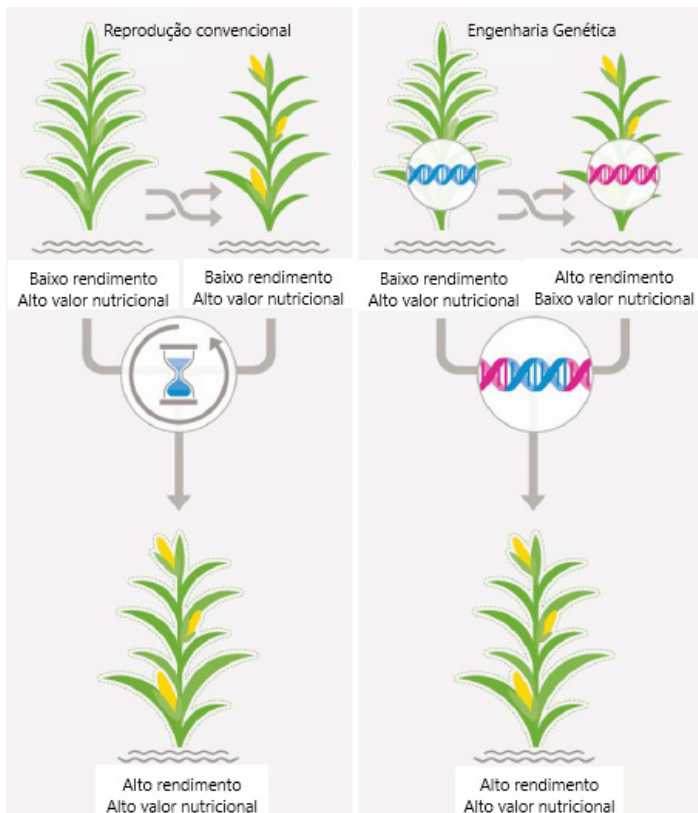
vezes mais eficaz quando entregue juntamente com outras intervenções de saúde materna e infantil (FAO, 2018).

Historicamente, desde que o homem cultiva espécies vegetais das quais se alimenta há mais de 10.000 anos, tem domesticado espécies e produzido variedades geneticamente modificadas (GMO) por meio da seleção de caracteres de interesse (ex: tamanho dos órgãos colheitáveis, cor, sabor etc). Com o avanço dos conhecimentos de genética, os programas de melhoramento têm visado a obtenção de variedades com maior produtividade e resistência a estresses bióticos e abióticos para atender a necessidade de alimentos para a população mundial crescente.

Apenas recentemente, a preocupação pela produção de alimentos com maiores concentrações de micronutrientes e/ou compostos bioativos tem levado a incorporar em programas de melhoramento iniciativas direcionadas para o aprimoramento dessas características. Este tipo de alimento visa complementar as intervenções em nutrição existentes, proporcionando uma maneira sustentável e de baixo custo para as populações com limitado acesso aos sistemas formais de mercado e de saúde (Farré *et al.*, 2014). O aprimoramento da qualidade nutricional pode visar tanto o acúmulo de determinados compostos ou restituir os conteúdos naturais que tenham sido perdidos ao longo do processo de domesticação (Powell *et al.*, 2012).

A obtenção de GMO pode ser feita por métodos clássicos de melhoramento por meio de cruzamentos entre plantas que possuam os caracteres desejados, ou com uso de técnicas de engenharia genética (ex: transgênesetransgênesis, mutagênese dirigida, etc) (Figura 3). A escolha da estratégia depende do caráter que se pretende alterar e da espécie vegetal. Geralmente, o uso de técnicas de engenharia genética permite intervenções mais rápidas e precisas. Por exemplo, em situações onde o gene de interesse que se pretende introduzir não existe na espécie de interesse ou espécies próximas, o método biotecnológico utilizando técnicas de engenharia genética é a única alternativa. Nesses casos, o gene pode vir de organismos diversos como outra espécie vegetal ou até de bactérias (Zorrilla López *et al.*, 2013; Farré *et al.*, 2014).

Um exemplo disso é o arroz dourado (*golden rice*), uma variedade de arroz transgênico que acumula  $\beta$ -caroteno (provitamina A) no endosperma da semente (órgão comestível). O objetivo dessa estratégia foi ajudar a combater os graves problemas causados pela deficiência de vitamina A, principalmente em países asiáticos onde o arroz é componente fundamental da alimentação. Não existem variedades de arroz nem espécies correlatas que acumulem  $\beta$ -caroteno nas sementes, inviabilizando assim a estratégia de cruzamento convencional para se obter uma variedade rica nesta provitamina. Por meio da engenharia genética foram incorporados genes que permitem que o grão de arroz dourado apresente até 23 vezes mais  $\beta$ -caroteno que o arroz convencional (Paine *et al.*, 2005). O fornecimento de  $\beta$ -caroteno em um alimento básico, como o arroz, pode ser um complemento simples e eficaz para programas de suplementação, tendo em vista que, por meio da agricultura, seria onipresente e autossustentável (Beyer *et al.*, 2002).



**Figura 3:** Esquema de obtenção de plantas geneticamente modificadas por cruzamento convencional ou por engenharia genética.

**Fonte:** Adaptado de <https://royalsociety.org/topics-policy/projects/gm-plants/how-does-gm-differ-from-conventional-plant-breeding/>

O acúmulo de nutracêuticos pode ser atingido não apenas incorporando os genes da biossíntese do composto de interesse, mas também por meio da redução do fluxo metabólico através de vias concorrentes ou diminuindo o catabolismo de precursores ou do próprio produto alvo (Farré *et al.*, 2014).

A avaliação da segurança dos alimentos geneticamente modificados não é diferente daquela dos alimentos convencionais, baseando-se na metodologia de avaliação de risco já usada para a avaliação da segurança dos aditivos, dos pesticidas, das contaminações químicas e microbiológicas em alimentos, adaptada aos riscos potenciais específicos (Loureiro *et al.*, 2018). No Brasil, a produção de transgênicos é regulamentada

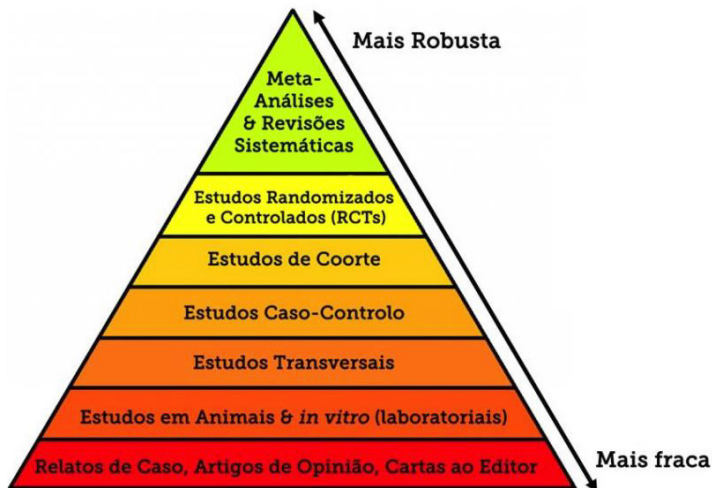
pelas resoluções da CTNBio (Comissão Técnica Nacional de Biossegurança) e pelo CNBS (Conselho Nacional de Biossegurança). Além de leis e decretos existentes, a CTNBio é o órgão responsável por autorizar e regulamentar a realização de qualquer atividade que envolva organismos geneticamente modificados (Gonçalves *et al.*, 2015; Loureiro *et al.*, 2018).

# 11. CIÊNCIA E REGULAMENTAÇÃO DE SUPLEMENTOS E PROBIÓTICOS

**Cristina Bogsan, Marcos Pupin e Rodrigo Garcia**

Em 14 de março de 2016, a ANVISA tornou necessário comprovar a eficácia da cepa probiótica com base em evidências científicas robustas, construídas por meio de “estudos clínicos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo”, cujos desfechos demonstrem a relação existente entre o efeito funcional alegado e o consumo do produto.

Os ensaios clínicos randomizados são considerados de alto grau de evidência científica (Figura 4). Por outro lado, os relatos de caso, artigos de opinião e cartas ao editor são os mais fracos graus de evidência, pois se referem a opiniões pessoais, não refletindo necessariamente uma experiência científica.



**Figura 4:** Grau de evidência científica de acordo com o delineamento e tipo de estudo realizado.

Os estudos laboratoriais *in vitro* são necessários para apontar os indícios do mecanismo de ação, mas podem apresentar resultados diferentes quando administrado em um organismo. Estudo *in vivo* conduzidos com animais podem prever os efeitos em humanos, mas não podem ser utilizados como única evidência para suportar uma recomendação.

Os estudos em seres humanos podem ser classificados como experimentais ou não

experimentais. Um experimento é um conjunto de observações, conduzidas sob circunstâncias controladas, no qual o cientista manipula as condições para averiguar que efeito tal manipulação tem sobre as observações. Quando os experimentos são impraticáveis, ou antiéticos, delineiam estudos não experimentais (também conhecidos como observacionais), em uma tentativa de simular o que poderia ter sido aprendido se um experimento fosse conduzido. Em estudos não experimentais, a relação de causa e efeito não pode ser estabelecida.

Os principais estudos não experimentais utilizados na área de alimentos e nutrição são os estudos transversais, caso-controle e coorte (Quadro 2).

**Quadro 2:** Principais estudos não experimentais utilizados na área de alimentos e nutrição.

Estudos não experimentais	Características
<b>Estudo transversal</b>	Estudo epidemiológico no qual fator e efeito são observados num mesmo momento histórico.
<b>Estudo de coorte</b>	É um estudo de controle de caso ao longo do tempo. Investiga por vários anos uma amostra de indivíduos expostos ou não a um fator de risco para observar seus desfechos. Pode determinar incidência e risco de uma determinada doença.
<b>Estudo de caso-controle</b>	Compara indivíduos COM ou SEM uma determinada doença para avaliar os fatores de risco. Aponta os fatores de risco, sem identificar as causas.

Os ensaios clínicos randomizados e controlados são os principais tipos de estudo experimental na área de alimentos e nutrição. Trata-se de um experimento com pacientes humanos como sujeitos, no qual a distribuição dos participantes entre os grupos de estudo é feita de forma aleatória (randomizada). Sendo assim, nem o paciente nem o pesquisador escolhe os participantes que serão alocados no grupo teste (que recebe o tratamento) ou no grupo controle (que recebe o placebo).

Além disso, os ensaios clínicos randomizados podem ser cegos – quando apenas o participante não sabe o que está recebendo – ou duplo-cego – quando nem os pesquisadores nem os participantes sabem o que estão recebendo.

A partir dos estudos experimentais ou não, são feitas as revisões sistemáticas, que consiste em uma síntese rigorosa de pesquisas relacionadas à questão de estudo, envolvendo a interpretação dos dados organizados, apresentando as similaridades e diferenças importantes entre as pesquisas já realizadas. Quando a revisão sistemática é feita de forma quantitativa, aplicando testes estatísticos aos estudos avaliados, denomina-se de metanálise – técnica estatística adequada para combinar resultados provenientes de diferentes estudos.



É importante destacar que a revisão sistemática difere da revisão narrativa, uma vez que esta última apenas descreve uma situação por meio de um levantamento bibliográfico simples, sem apresentar características de reprodutibilidade e repetibilidade. A revisão sistemática requer uma questão clara, critérios de seleção bem definidos – de modo que garanta a qualidade dos estudos sintetizados e possa ser reproduzida por outrem – e uma conclusão que forneça novas informações com base no conteúdo pesquisado. Essa conclusão pode ser ainda mais objetiva e quantitativa quando há uma metanálise.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) analisa os produtos enquadrados nas categorias de “Novos Alimentos e Novos Ingredientes”, os “Alimentos com Alegações de Propriedades Funcional e ou de Saúde” e as “Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegações de Propriedades Funcionais e ou de Saúde” com base em evidências científicas quanto à segurança de uso do produto e também comprovação da eficácia das alegações propostas pela interessada.

A ANVISA somente permite veiculação de representações quanto à existência de relação entre consumo de determinado alimento (ou algum elemento constituinte) e promoção da saúde case sejam atendidas diretrizes básicas para comprovação de propriedades funcionais ou de saúde estabelecidas na Resolução n. 18, de 30 de abril de 1999. Além da segurança do alimento, as diretrizes visam garantia de comprovação científica de evidências quanto às alegações, evitando indução do consumidor ao engano. As alegações podem descrever papel fisiológico do nutriente ou não nutriente no crescimento, desenvolvimento e funções normais do organismo. As alegações podem, ainda, fazer referência à manutenção geral da saúde e à redução do risco de doenças.

Os alimentos com alegações semelhantes, cuja regulamentação é competência da ANVISA, devem ser enquadrados e registrados na categoria de alimentos com alegações de propriedades funcionais ou de saúde (Resolução n. 19, de 30 de abril de 1999) ou na categoria de substâncias bioativas e probióticos isolados (Resolução n. 02, de 07 de janeiro de 2002).

A ANVISA vem debatendo uma proposta de unificar em uma única categoria de suplementos alimentares quaisquer produtos atualmente enquadrados em seis categorias de alimentos e uma categoria de medicamento. É uma abordagem que poderia auxiliar na gestão do estoque regulatório, na uniformização dos critérios sanitários e na redução das lacunas de informação do setor.

A ANVISA vem discutindo também uma nova regulamentação no uso de probióticos em alimentos e suplementos, seguindo o mesmo princípio dos demais suplementos, com inclusão das linhagens autorizadas na lista positiva com seus limites mínimos e máximos de uso e existência de especificações de referência.

Assim, a abordagem proposta para tratamento dos componentes bioativos visa favorecer acesso e, ao mesmo tempo, coibir práticas enganosas, estabelecendo-se como patamar inicial a comprovação da segurança de uso e a demonstração do potencial efeito benéfico.

## 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-ASSAL, K. et al. Gut microbiota and obesity. *Clinical Nutrition Experimental*, v. 20, p. 60-64, 2018. ISSN 2352-9393. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2018.03.001> >. Acesso em: 2019/01/21.

ANDREAS, N. J.; KAMPMANN, B.; MEHRING LE-DOARE, K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*, v. 91, n. 11, p. 629-35, Nov 2015. ISSN 0378-3782.

ANGELONI, S. et al. Glycoprofiling with micro-arrays of glycoconjugates and lectins. *Glycobiology*, v. 15, n. 1, p. 31-41, Jan 2005. ISSN 0959-6658 (Print)0959-6658.

ANKER, S. D.; MORLEY, J. E.; HAEHLING, S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, v. 7, n. 5, p. 512-514, 2016. ISSN 2190-6009.

ARRANZ-OTAEGUI, A. et al. Archaeobotanical evidence reveals the origins of bread 14,400 years ago in northeastern Jordan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 115, n. 31, p. 7925-7930, 2018. ISSN 0027-8424.

AUNE, D. et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *bmj*, v. 353, p. i2716, 2016. ISSN 1756-1833.

AZIZ, Q. et al. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil*, v. 25, n. 1, p. 4-15, Jan 2013. ISSN 1350-1925.

BARILLARO, C. et al. The new metabolic treatments for sarcopenia. *Aging clinical and experimental research*, v. 25, n. 2, p. 119-127, 2013. ISSN 1720-8319.

BAUER, J. M. et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 16, n. 9, p. 740-747, 2015. ISSN 1525-8610.

BEAUDART, C. et al. Quality of life and physical components linked to sarcopenia: the SarcoPhAge study. *Experimental gerontology*, v. 69, p. 103-110, 2015. ISSN 0531-5565.

BENHAMOU, C.-L.; ROUX, C.; BLAIS, A. Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: An in vitro and in vivo study. 2009.

BENISI-KOHANSAL, S. et al. Whole-Grain Intake and Mortality from All Causes, Cardio-

vascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies-. *Advances in Nutrition*, v. 7, n. 6, p. 1052-1065, 2016. ISSN 2156-5376.

BERNÁ, G. et al. Nutrigenetics and Nutrigenomics Insights into Diabetes Etiopathogenesis. *Nutrients*, v. 6, n. 11, p. 5338-69, 2014. ISSN 2072-6643 (Electronic).

BEYER, P. et al. Golden rice: Introducing the  $\beta$ -carotene biosynthesis pathway into rice endosperm by genetic engineering to defeat vitamin A deficiency. *The Journal of nutrition*, v. 132, n. 3, p. 506S-510S, 2002. ISSN 0022-3166.

BINDELS, L. B. et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, v. 12, n. 5, p. 303-10, May 2015. ISSN 1759-5045.

BINNS, N. Probióticos, Prebióticos e a Microbiota Intestinal. Bruxelas: ILSI Europe, 2013.

BODE, L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev*, v. 67 Suppl 2, p. S183-91, Nov 2009. ISSN 0029-6643.

\_\_\_\_\_. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. In: (Ed.). *Glycobiology*, v.22, 2012. p.1147-62. ISBN 0959-6658 (Print)1460-2423 (Electronic).

BODE, L. et al. Human milk oligosaccharide concentration and risk of postnatal transmission of HIV through breastfeeding. In: (Ed.). *Am J Clin Nutr*, v.96, 2012. p.831-9. ISBN 0002-9165 (Print)1938-3207 (Electronic).

BOUVIER, M. et al. Effects of consumption of a milk fermented by the probiotic strain bifidobacterium animalis DN-173 010 on colonic transit times in healthy humans. *Bioscience and microflora*, v. 20, n. 2, p. 43-48, 2001. ISSN 1342-1441.

BURD, N. A.; GORISSEN, S. H.; VAN LOON, L. J. C. Anabolic resistance of muscle protein synthesis with aging. *Exercise and sport sciences reviews*, v. 41, n. 3, p. 169-173, 2013. ISSN 0091-6331.

CALDER, P. C. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients*, v. 2, n. 3, p. 355-374, 2010-03-18 2010.

\_\_\_\_\_. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr*, v. 142, n. 3, p. 592s-599s, Mar 2012. ISSN 0022-3166.

CALDER, P. C.; YAQOOB, P. Understanding omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Postgrad Med*, v. 121, n. 6, p. 148-57, Nov 2009. ISSN 0032-5481.

CHAKRABARTI, S.; WU, J. Milk-derived tripeptides IPP (Ile-Pro-Pro) and VPP (Val-Pro-Pro)

promote adipocyte differentiation and inhibit inflammation in 3T3-F442A cells. *PLoS one*, v. 10, n. 2, p. e0117492, 2015. ISSN 1932-6203.

CHUENGSAMARN, S. et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 35, n. 11, p. 2121-7, Nov 2012. ISSN 0149-5992.

CINTRA, D. E.; YAMADA, M.; ROGERO, M. M. Ácidos graxos poli-insaturados. In: COMINETTI, C.; ROGERO, M. M., et al (Ed.). *Genômica Nutricional: dos fundamentos à nutrição molecular*. 1. Barueri: Manole, v.1, 2017.

CLAASSEN, E. Cost-benefit relation of diet and probiotics in iatrogenic bowel irregularity (IBI). *Front Pharmacol*, v. 5, p. 14, 2014. ISSN 1663-9812 (Print)1663-9812.

COPPA, G. V. et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *Journal of clinical gastroenterology*, v. 38, p. S80-S83, 2004. ISSN 0192-0790.

CZECH, M. P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature medicine*, v. 23, n. 7, p. 804, 2017. ISSN 1546-170X.

D'ARGENIO, V.; SALVATORE, F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta*, v. 451, n. Pt A, p. 97-102, Dec 7 2015. ISSN 0009-8981.

DE ALMEIDA JACKIX, E. et al. A food supplement of hydrolyzed collagen improves compositional and biodynamic characteristics of vertebrae in ovariectomized rats. *Journal of medicinal food*, v. 13, n. 6, p. 1385-1390, 2010. ISSN 1096-620X.

DO CARMO, M. M. et al. Polydextrose: Physiological Function, and Effects on Health. *Nutrients*, v. 8, n. 9, Sep 8 2016. ISSN 2072-6643.

DONOVAN, S. M.; COMSTOCK, S. S. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v. 69, n. Suppl. 2, p. 41-51, 2016. ISSN 0250-6807.

DYERBERG, J.; BANG, H. O. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet*, v. 2, n. 8140, p. 433-5, Sep 1 1979. ISSN 0140-6736 (Print)0140-6736.

EDWARDS, M. H.; BUEHRING, B. Novel approaches to the diagnosis of sarcopenia. *Journal of Clinical Densitometry*, v. 18, n. 4, p. 472-477, 2015. ISSN 1094-6950.

ELEY, H. L. et al. Signaling pathways initiated by  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate to attenuate the depression of protein synthesis in skeletal muscle in response to cachectic stimuli. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 293, n. 4, p. E923-E931, 2007. ISSN 0193-1849.

ENGELEN, M. et al. High anabolic potential of essential amino acid mixtures in advanced nonsmall cell lung cancer. *Annals of Oncology*, v. 26, n. 9, p. 1960-1966, 2015. ISSN 1569-8041.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 109, n. 2, p. 1-76, 08/2017 2017. ISSN 0066-782X.

FAO. Dairy products: Milk production., 2015. Disponível em: < <http://www.fao.org/agriculture/dairy-gateway/milk-production/en/#.Vf9eEt9Viko> >. Acesso em: 17/01.

FAO, I., UNICEF, WFP AND WHO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2018.

Building climate resilience for food security and nutrition. FAO. Rome. 2018

FAO, W. Joint child malnutrition estimates - Levels and trends. FAO. 2018

FARRÉ, G. et al. Engineering complex metabolic pathways in plants. *Annual review of plant biology*, v. 65, p. 187-223, 2014. ISSN 1543-5008.

FRANCESCHI, C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutrition reviews*, v. 65, n. s3, 2007. ISSN 1753-4887.

GIACCO, R. et al. Whole grain intake in relation to body weight: from epidemiological evidence to clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 21, n. 12, p. 901-908, 2011. ISSN 0939-4753.

GIBSON, G. R. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, v. 14, n. 8, p. 491-502, Aug 2017. ISSN 1759-5045.

\_\_\_\_\_. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*, v. 17, n. 2, p. 259-75, Dec 2004. ISSN 0954-4224.

\_\_\_\_\_. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods*, v. 7, n. 1, p. 1-19, 2011.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P. et al. Obesity. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, p. 17034, 06/15/online 2017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.34> >.

GONÇALVES, A. S. F. et al. Uso da biofortificação vegetal: uma revisão. *Revista do Centro Universitário de Patos de Minas.*, v. 6, p. 75-87, 2015.

GUILLERMINET, F. et al. Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biome-

chanical parameters in ovariectomized mice: an in vitro and in vivo study. *Bone*, v. 46, n. 3, p. 827-834, 2010. ISSN 8756-3282.

GÖDECKE, T.; STEIN, A. J.; QAIM, M. The global burden of chronic and hidden hunger: Trends and determinants. *Global Food Security*, v. 17, p. 21-29, 2018/06/01/ 2018. ISSN 2211-9124. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211912417301578> >.

HALPERN, Z. S. C.; RODRIGUES, M. D. B.; COSTA, R. F. D. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Revista de psiquiatria clinica*, v. 31, n. 4, p. 150-153, 2004.

HARRIS, W. S. et al. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*, v. 197, n. 1, p. 12-24, Mar 2008. ISSN 0021-9150.

HAYS, N. P. et al. Effects of whey and fortified collagen hydrolysate protein supplements on nitrogen balance and body composition in older women. *Journal of the American dietetic association*, v. 109, n. 6, p. 1082-1087, 2009. ISSN 0002-8223.

HILL, C. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 11, n. 8, p. 506, 2014-06-10 2014.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, v. 542, n. 7640, p. 177, 2017. ISSN 1476-4687.

JANTSCHER-KRENN, E. et al. The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotising enterocolitis in neonatal rats. *Gut*, v. 61, n. 10, p. 1417-25, Oct 2012. ISSN 0017-5749.

JENDRICKE, P. et al. Specific collagen peptides in combination with resistance training improve body composition and regional muscle strength in premenopausal women: A randomized controlled trial. *Nutrients*, v. 11, n. 4, p. 892, 2019.

JIE, Z. et al. Studies on the effects of polydextrose intake on physiologic functions in Chinese people. *Am J Clin Nutr*, v. 72, n. 6, p. 1503-9, Dec 2000. ISSN 0002-9165 (Print)0002-9165.

KHO, Z. Y.; LAL, S. K. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol*, v. 9, p. 1835, 2018. ISSN 1664-302X (Print)1664-302x.

KITTS, D. D.; WEILER, K. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Current pharmaceutical design*, v. 9, n. 16, p. 1309-1323, 2003. ISSN 1381-6128.

KOMAR, B.; SCHWINGSHACKL, L.; HOFFMANN, G. Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *The journal of nutrition, health & aging*, v. 19, n. 4, p. 437-446, 2015. ISSN 1279-7707.

KONINGS, E. et al. The effects of 30 days resveratrol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression patterns in obese men. *Int J Obes (Lond)*, v. 38, n. 3, p. 470-3, Mar 2014. ISSN 0307-0565. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.155> >.

KOTLER, D. P. Cachexia. *Annals of internal medicine*, v. 133, n. 8, p. 622-634, 2000. ISSN 0003-4819.

KÖNIG, D. et al. Specific Collagen Peptides Improve Bone Mineral Density and Bone Markers in Postmenopausal Women—A Randomized Controlled Study. *Nutrients*, v. 10, n. 1, p. 97, 2018.

LACROIX, I. M. E.; LI-CHAN, E. C. Y. Inhibition of dipeptidyl peptidase (DPP)-IV and -glucosidase activities by pepsin-treated whey proteins. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 61, n. 31, p. 7500-7506, 2013. ISSN 0021-8561.

LARRIEU, T.; LAYÉ, S. Food for Mood: Relevance of Nutritional Omega-3 Fatty Acids for Depression and Anxiety. *Front Physiol*, v. 9, 2018. ISSN 1664-042X (Electronic).

LAVIANO, A. et al. Carnitine administration reduces cytokine levels, improves food intake, and ameliorates body composition in tumor-bearing rats. *Cancer investigation*, v. 29, n. 10, p. 696-700, 2011. ISSN 0735-7907.

LEVY, M. et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*, v. 17, n. 4, p. 219-232, Apr 2017. ISSN 1474-1733.

LI, S. et al. Molecular targets and mechanisms of bioactive peptides against metabolic syndromes. *Food & function*, v. 9, n. 1, p. 42-52, 2018.

LIU, R. H. Whole grain phytochemicals and health. *Journal of Cereal Science*, v. 46, n. 3, p. 207-219, 2007. ISSN 0733-5210.

LIU, X. et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, v. 52, n. 3, p. 167-175, 2018. ISSN 0306-3674.

LOUREIRO, M. P. et al. Biofortificação de alimentos: problema ou solução? *Segurança Alimentar e Nutricional*, v. 25, n. 2, p. 66-84, 2018. ISSN 2316-297X.

MACCAFERRI, S.; BIAGI, E.; BRIGIDI, P. Metagenomics: key to human gut microbiota.

Dig Dis, v. 29, n. 6, p. 525-30, 2011. ISSN 0257-2753.

MANACH, C. et al. Addressing the inter individual variation in response to consumption of plant food bioactives: Towards a better understanding of their role in healthy aging and cardiometabolic risk reduction. *Mol Nutr Food Res*, v. 61, n. 6, 2017. ISSN 1613-4125 (Print)1613-4133 (Electronic).

MANDERS, R. J. F. et al. Protein co-ingestion strongly increases postprandial insulin secretion in type 2 diabetes patients. *Journal of medicinal food*, v. 17, n. 7, p. 758-763, 2014. ISSN 1096-620X.

MARQUES, M. R. et al. Peptides from cowpea present antioxidant activity, inhibit cholesterol synthesis and its solubilisation into micelles. *Food chemistry*, v. 168, p. 288-293, 2015. ISSN 0308-8146.

MILENKOVIC, D. et al. Hesperidin Displays Relevant Role in the Nutrigenomic Effect of Orange Juice on Blood Leukocytes in Human Volunteers: A Randomized Controlled Cross-Over Study. *PLoS One*, v. 6, n. 11, 2011. ISSN 1932-6203 (Electronic).

MILLWARD, D. J. Knowledge Gained from Studies of Leucine Consumption in Animals and Humans–3. *The Journal of nutrition*, v. 142, n. 12, p. 2212S-2219S, 2012. ISSN 1541-6100.

MOLFINO, A. et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in health and disease: a systematic review of randomized trials. *Amino Acids*, v. 45, n. 6, p. 1273-1292, 2013. ISSN 0939-4451.

MORRIS, M. C.; SACKS, F.; ROSNER, B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*, v. 88, n. 2, p. 523-33, Aug 1993. ISSN 0009-7322 (Print)0009-7322.

MOZAFFARIAN, D.; WU, J. H. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*, v. 58, n. 20, p. 2047-67, Nov 8 2011. ISSN 0735-1097.

MÉRIC, E. et al. Insulin and glucose responses after ingestion of different loads and forms of vegetable or animal proteins in protein enriched fruit beverages. *Journal of Functional Foods*, v. 10, p. 95-103, 2014. ISSN 1756-4646.

NEHIR EL, S.; SIMSEK, S. Food Technological Applications for Optimal Nutrition: An Overview of Opportunities for the Food Industry. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, v. 11, n. 1, p. 2-12, 2012/01/01 2012. ISSN 1541-4337. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2011.00167.x> >. Acesso em: 2019/01/11.

O'NEIL, C. E. et al. Whole grain and fiber consumption are associated with lower body



weight measures in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Nutrition research*, v. 30, n. 12, p. 815-822, 2010. ISSN 0271-5317.

OERTZEN-HAGEMANN, V. et al. Effects of 12 Weeks of Hypertrophy Resistance Exercise Training Combined with Collagen Peptide Supplementation on the Skeletal Muscle Proteome in Recreationally Active Men. *Nutrients*, v. 11, n. 5, p. 1072, 2019.

OESSER, S. et al. Oral administration of <sup>14</sup>C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *The Journal of nutrition*, v. 129, n. 10, p. 1891-1895, 1999. ISSN 0022-3166.

OHARA, H. et al. Comparison of quantity and structures of hydroxyproline-containing peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates from different sources. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 55, n. 4, p. 1532-1535, 2007. ISSN 0021-8561.

PADDON-JONES, D.; LEIDY, H. Dietary protein and muscle in older persons. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, v. 17, n. 1, p. 5, 2014.

PADDON-JONES, D.; RASMUSSEN, B. B. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia: protein, amino acid metabolism and therapy. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, v. 12, n. 1, p. 86, 2009.

PAINE, J. A. et al. Improving the nutritional value of Golden Rice through increased provitamin A content. *Nature biotechnology*, v. 23, n. 4, p. 482, 2005. ISSN 1546-1696.

PATIL, B. S. et al. Bioactive compounds: historical perspectives, opportunities, and challenges. *J Agric Food Chem*, v. 57, n. 18, p. 8142-60, Sep 23 2009. ISSN 0021-8561.

PATIL, P. et al. Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes. *European journal of nutrition*, v. 54, n. 6, p. 863-880, 2015. ISSN 1436-6207.

PEREIRA, P. C. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition*, v. 30, n. 6, p. 619-27, Jun 2014. ISSN 0899-9007.

PEREZ-GREGORIO, R.; SIMAL-GANDARA, J. A Critical Review of Bioactive Food Components, and of their Functional Mechanisms, Biological Effects and Health Outcomes. May 2017 2017.

PETERSON, C. T. et al. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol*, v. 179, n. 3, p. 363-77, Mar 2015. ISSN 0009-9104.

PINEIRO, M. et al. FAO Technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol*, v. 42 Suppl 3 Pt 2, p. S156-9, Sep 2008. ISSN 0192-0790.

PIRES, L. V. et al. Alimentação nos primeiros anos de vida. In: COZZOLINO, S. M. F. e COMINETTI, C. (Ed.). Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 1. Barueri: Manole, 2013.

POIROUX-GONORD, F. Health Benefits of Vitamins and Secondary Metabolites of Fruits and Vegetables and Prospects To Increase Their Concentrations by Agronomic Approaches. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 58, n. no. 23, p. pp. 12065–12082-12065–12082-2010 v.58 no.23, 2010-12-08 2010.

POWELL, A. L. T. et al. Uniform ripening Encodes a Golden 2-like Transcription Factor Regulating Tomato Fruit Chloroplast Development. *Science*, v. 336, n. 6089, p. 1711-1715, 2012. Disponível em: < <http://science.sciencemag.org/content/336/6089/1711.abstract> >.

PRINCIPI, N. et al. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect*, v. 76, n. 2, p. 111-120, Feb 2018. ISSN 0163-4453.

PROKSCH, E. et al. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin pharmacology and physiology*, v. 27, n. 1, p. 47-55, 2014. ISSN 1660-5527.

RAJIC, A. et al. A novel dairy-derived isolate that inhibits adipogenesis and significantly reduces weight gain in a high fat animal model. *International dairy journal*, v. 20, n. 7, p. 480-486, 2010. ISSN 0958-6946.

RIJKERS, G. T. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*, v. 140, n. 3, p. 671s-6s, Mar 2010.

RINDOM, E. et al. Effect of protein quality on recovery after intense resistance training. *European journal of applied physiology*, v. 116, n. 11-12, p. 2225-2236, 2016. ISSN 1439-6319.

ROGERO, M. M.; CALDER, P. C. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*, v. 10, n. 4, Mar 30 2018.

ROSS, A. B. et al. Perspective: A Definition for Whole-Grain Food Products—Recommendations from the Healthgrain Forum. *Advances in Nutrition*, v. 8, n. 4, p. 525-531, 2017. ISSN 2161-8313. Disponível em: < <https://academic.oup.com/advances/article-pdf/8/4/525/22354750/an014001.pdf> >.

RUIZ-PALACIOS, G. M. et al. Campylobacter jejuni binds intestinal H(O) antigen (Fuc alpha 1, 2Gal beta 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem*, v. 278, n. 16, p. 14112-20, Apr 18 2003. ISSN 0021-9258 (Print)0021-9258.

SANCHEZ, B. et al. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res*, v. 61, n. 1, Jan 2017. ISSN 1613-4125.

SCHIPPA, S.; CONTE, M. P. Dysbiotic Events in Gut Microbiota: Impact on Human Health. In: (Ed.). *Nutrients*, v.6, 2014. p.5786-805. ISBN 2072-6643 (Electronic).

SEAL, C. J. et al. Whole-grain dietary recommendations: the need for a unified global approach. *British Journal of Nutrition*, v. 115, n. 11, p. 2031-2038, 2016. ISSN 0007-1145.

SILVÉRIO, R. et al. L-carnitine and cancer cachexia: Clinical and experimental aspects. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, v. 2, n. 1, p. 37-44, 2011. ISSN 2190-5991.

SLAVIN, J. Why whole grains are protective: biological mechanisms. *Proceedings of the Nutrition society*, v. 62, n. 1, p. 129-134, 2003. ISSN 1475-2719.

SLAVIN, J. L. et al. Plausible mechanisms for the protectiveness of whole grains. *The American journal of clinical nutrition*, v. 70, n. 3, p. 459s-463s, 1999. ISSN 0002-9165.

SOARES, R. A. M. et al. Major peptides from amaranth (*Amaranthus cruentus*) protein inhibit HMG-CoA reductase activity. *International journal of molecular sciences*, v. 16, n. 2, p. 4150-4160, 2015.

STOUT, J. R. et al.  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) supplementation and resistance exercise significantly reduce abdominal adiposity in healthy elderly men. *Experimental Gerontology*, v. 64, p. 33-34, 2015/04/01/ 2015. ISSN 0531-5565. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556515000741> >.

SUZUKI, K. et al. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine journal*, v. 57, n. 5, p. 359-372, 2010. ISSN 0918-8959.

TAP, J. et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, v. 152, n. 1, p. 111-123.e8, Jan 2017. ISSN 0016-5085.

TOLEA, M. I.; GALVIN, J. E. Sarcopenia and impairment in cognitive and physical performance. *Clinical interventions in aging*, v. 10, p. 663, 2015.

VAN DER KAMP, J. W. et al. The HEALTHGRAIN definition of 'whole grain'. *Food & nutrition research*, v. 58, n. 1, p. 22100, 2014. ISSN 1654-6628.

VANDENPLAS, Y. et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula. *Nutrients*, v. 10, n. 9, p. 1161, 2018-08-24 2018.

VELLOSO, L. A. The hypothalamic control of feeding and thermogenesis: implications on

the development of obesity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 165-176, 2006. ISSN 0004-2730.

VUKOVICH, M. D. et al.  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) kinetics and the influence of glucose ingestion in humans. *The Journal of nutritional biochemistry*, v. 12, n. 11, p. 631-639, 2001. ISSN 0955-2863.

VUKOVICH, M. D.; STUBBS, N. B.; BOHLKEN, R. M. Body composition in 70-year-old adults responds to dietary  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate similarly to that of young adults. *The Journal of nutrition*, v. 131, n. 7, p. 2049-2052, 2001. ISSN 0022-3166.

WAITZBERG, D. L. et al. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin Nutr*, v. 32, n. 1, p. 27-33, Feb 2013. ISSN 0261-5614.

WANG, B. et al. Brain ganglioside and glycoprotein sialic acid in breastfed compared with formula-fed infants. *Am J Clin Nutr*, v. 78, n. 5, p. 1024-9, Nov 2003. ISSN 0002-9165 (Print)0002-9165.

WANG, H. et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, v. 388, n. 10053, p. 1459-1544, 2016/10/08/ 2016. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616310121> >.

WATANABE-KAMIYAMA, M. et al. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 58, n. 2, p. 835-841, 2009. ISSN 0021-8561.

WHO. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization. Geneva: 2018-05-17 14:19:58. 2018

WILSON, J. M. et al. International society of sports nutrition position stand: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB). *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 10, n. 1, p. 6, 2013. ISSN 1550-2783.

WU, H. et al. Association between dietary whole grain intake and risk of mortality: two large prospective studies in US men and women. *JAMA internal medicine*, v. 175, n. 3, p. 373-384, 2015. ISSN 2168-6106.

YU, Z. et al. Novel peptides derived from egg white protein inhibiting alpha-glucosidase. *Food Chemistry*, v. 129, n. 4, p. 1376-1382, 2011. ISSN 0308-8146.

ZANCHI, N. E. et al. HMB supplementation: clinical and athletic performance-related

effects and mechanisms of action. *Amino Acids*, v. 40, n. 4, p. 1015-1025, 2011/04/01 2011. ISSN 1438-2199. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0678-0> >.

ZDZIEBLIK, D. et al. Collagen peptide supplementation in combination with resistance training improves body composition and increases muscle strength in elderly sarcopenic men: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, v. 114, n. 8, p. 1237-1245, 2015. ISSN 0007-1145.

ZONG, G. et al. Whole Grain Intake and Mortality From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer CLINICAL PERSPECTIVE: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation*, v. 133, n. 24, p. 2370-2380, 2016. ISSN 0009-7322.

ZORRILLA LÓPEZ, U. et al. Engineering metabolic pathways in plants by multigene transformation. 2013 2013. Disponível em: < <https://repositori.udl.cat/handle/10459.1/49455> >.

## 13. DIRETORIA / CONSELHO

Diretoria e Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil

### **Presidente do Conselho Científico e de Administração**

- Franco Lajolo – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP

### **Vice-Presidente do Conselho Científico e de Administração**

- Flavio Zambrone – Instituto Brasileiro de Toxicologia

### **Presidente Interina**

Fernanda Oliveira Martins – Unilever

### **Diretoria Executiva**

- Flavia Franciscato Cozzolino Goldfinger

### **Diretoria Financeira**

- Mariela Weingarten Berezovsky – Danone Ltda.

### **Diretoria**

- Amanda Poldi – Cargill  
- Fernanda Oliveira Martins - Unilever  
- Helio Vannucchi – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP  
- Luiz Henrique Fernandes - Pfizer  
- Maria Cecília Toledo – Universidade Estadual de Campinas  
- Mauro Fisberg – Instituto PENSI e Pediatria EPM / UNIFESP  
- Paulo Stringheta – Universidade Federal de Viçosa  
- Taiana Trovão – Mondelez

- Franco Lajolo – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP  
- Helio Vannucchi – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP  
- Ione Lemonica – UNESP Botucatu  
- Luiz Henrique Fernandes - Pfizer  
- Maria Cecília Toledo – Fac. Eng. Alimentos / UNICAMP  
- Mariela Weingarten Berezovsky – Danone Ltda.  
- Mauro Fisberg – Instituto PENSI e Pediatria EPM / UNIFESP  
- Othon Abrahão - Futuragene  
- Paulo Stringheta – UFV  
- Renata Cassar – Tate & Lyle  
- Sílvia Maria Franciscato Cozzolino – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP  
- Taiana Trovão - Mondelez  
- Tatiana da Costa Raposo Pires – Herbalife

### **Conselho Científico e de Administração**

- Amanda Poldi – Cargill  
- Antonio Marcos Pupin - Nestlé  
- Bernadette Franco – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP  
- Carlos Nogueira-de-Almeida – Universidade Federal de São Carlos Cristiana  
- Leslie Corrêa – Planitox  
- Deise M. F. Capalbo - EMBRAPA Fernanda de Oliveira Martins – Unilever  
- Felix Reyes – Fac. Eng. Alimentos / UNICAMP  
- Flavio Zambrone - Instituto Brasileiro de Toxicologia

## 14. EMPRESAS MANTENEDORAS FORÇA-TAREFA ALIMENTOS FUNCIONAIS 2019

ABBOTT  
AMWAY  
BASF  
DANONE  
DSM  
DUPONT  
NESTLÉ  
PFIZER  
YAKULT