



Série de documentos ILSI Brasil - Contribuições técnico-científicas.

AVANÇOS RECENTES NAS PESQUISAS E CONCEITO DE PREBIÓTICO

ILSI Brasil, 2020



Este documento é uma ação da Força-tarefa Alimentos Funcionais do ILSI Brasil.

AUTOR (RELATOR):

João Paulo Fabi

Farmacêutico-bioquímico pela Universidade de São Paulo (USP - 2002), Doutor em Ciências dos Alimentos pela USP (2007) com período realizado na Universidade de Nottingham (RU). Pós-doutorado na USP (2008-2011) com período de estágio realizado na Universidade de Nottingham. Atualmente é Professor Doutor do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Possui interesse na área de Química, Bioquímica e Biologia Molecular de Alimentos de origem vegetal, especificamente no entendimento das bases moleculares do amadurecimento de frutos comestíveis e da relação consumo de alimentos de origem vegetal e possíveis benefícios à saúde humana. É Pesquisador Associado do FoRC (*Food Research Center*), um dos Centros de Inovação, Pesquisa e Difusão (CEPIDs) apoiados pela FAPESP. É membro do Comitê Consultor Científico e do Conselho Científico e de Administração do *International Life Science Institute* (ILSI Brasil).

COORDENAÇÃO CIENTÍFICA:

Franco Maria Lajolo

Farmacêutico-bioquímico pela Universidade de São Paulo (USP - 1965), doutorado em Ciência dos Alimentos pela USP (1969) e pós-doutorado pelo *Massachusetts Institute of Technology* (1971). Foi Diretor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e 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 Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN). 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.



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 bemestar público e preservação do meio ambiente.

SUMÁRIO

RESUMO	5
HISTÓRIA.....	6
DEFINIÇÃO ATUAL.....	9
PREBIÓTICOS E FIBRAS ALIMENTARES	10
PREBIÓTICOS E OS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA	11
PERCURSO CIENTÍFICO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE UM COMPOSTO PREBIÓTICO.....	12
EFEITOS BENÉFICOS EM HUMANOS COMPROVADOS POR ESTUDOS CLÍNICOS:.....	14
ATUALIDADES NOS ESTUDOS DE PREBIÓTICOS COM SERES HUMANOS	15
PROPOSTA PARA SE IDENTIFICAR AS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS PREBIÓTICOS:	24
REFERÊNCIAS	26
FORÇA-TAREFA ALIMENTOS FUNCIONAIS - 2021:	35

RESUMO

O intuito do atual documento é sumarizar os últimos avanços na pesquisa de prebióticos para sugerir uma atualização do conceito no Brasil. O documento cita quais experimentos científicos devem ser efetuados para classificar os prebióticos como exercendo propriedades biológicas benéficas à saúde dos humanos e de alguns animais. “Prebióticos podem ser definidos como um substrato utilizado seletivamente por microrganismos presentes no hospedeiro que conferem efeitos benéficos à saúde do próprio hospedeiro”. Essa definição expande o conceito de prebióticos incluindo outros componentes e não apenas os carboidratos. Além disso, o efeito biológico passa a ser não mais exclusivamente no intestino do hospedeiro, mas também em outras partes do organismo, como por exemplo, as regiões oral e vaginal, e a pele. A exigência de mecanismos seletivos mediados pela microbiota local foi mantida. Os efeitos benéficos à saúde do hospedeiro devem ser cientificamente documentados com experimentos de coorte específica e significativa para que um conjunto de compostos seja considerado como prebiótico. O objetivo deste documento é elencar o uso apropriado do termo "prebiótico" por partes interessadas, para que seja possível obter consistência e clareza nos relatórios de pesquisa, supervisão regulatória e de marketing da categoria.

Anotações utilizadas no texto:

Microbiota: refere-se à coleção de microrganismos (taxonomia) no ecossistema;

Microbioma: refere-se ao padrão genético dos microrganismos do ecossistema;

Metagenoma: refere-se à função coletiva dos genes expressos pelos microrganismos do ecossistema.

HISTÓRIA

Os estudos da relação entre a modulação de um microbioma e a melhora da saúde humana vem ganhando notoriedade na comunidade médico-científica nos últimos anos¹. Os prebióticos são classes de compostos que possuem essa capacidade de modulação do microbioma humano, em especial o intestinal, sendo os frutanos (frutooligossacarídeos – FOS – e a inulina) e os galactanos (galactooligossacarídeos – GOS) os mais bem estudados nos últimos 20 anos². Ambas as classes de compostos conseguem modular o microbioma intestinal humano, favorecendo o crescimento de espécies de *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium* em diversos experimentos utilizando coortes de humanos bem definidas, resultando em diversos efeitos benéficos observados na saúde do hospedeiro³.

Atualmente no Brasil, algumas definições de “prebiótico” estão sendo utilizadas com diversos significados. A definição do termo “prebiótico” em consenso ainda não está totalmente uniformizada, apesar da publicação do marco regulatório dos suplementos alimentares^{4,5}. Primeiramente, a definição de prebióticos deve ser atualizada e atingir uma consonância no meio científico para auxiliar as agências reguladoras, para posteriormente poder ser utilizada no outros setores da sociedade. Essa atualização se deve devido aos avanços tecnológicos para estudos dos muitos microbiomas que existem nos animais. Como exemplo, podemos citar as plataformas de sequenciamento maciço de DNA. Sendo assim, é imprescindível que a comunidade acadêmica direcione os outros seguimentos da sociedade acerca da melhor definição de prebióticos, embasando-se em estudos científicos concretos e que se utilizaram de coortes

pré-definidas dos animais em estudo e os resultados conclusivos de melhora na saúde dos mesmos. Dessa maneira, essa nova definição poderá nortear as agências reguladoras nacionais e, eventualmente, os setores da sociedade que se desejam beneficiar pela produção e venda dos prebióticos.

O conceito da existência de componentes alimentares que poderiam ser utilizados como substratos no organismo humano, além da função de fornecimento de energia, começou a ser inserido na academia em 1921. Um experimento com humanos alimentados com determinados tipos de carboidratos evidenciou um aumento no número de lactobacilos nas fezes⁶. Diversos estudos mostraram que o intestino humano era habitado por microrganismos anaeróbicos que fermentavam substratos oriundos da alimentação, abrindo novas perspectivas sobre o estudo de quais seriam esses substratos e quais microrganismos eram beneficiados pela metabolização desses substratos no cólon^{7,8}. As discussões científicas iniciais se concentraram na identificação de substâncias direcionadas a grupos de bactérias promotoras de saúde no intestino, como as das espécies de *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium*. A definição de prebióticos veio depois da definição e uso de probióticos (anos 90), principalmente pelo Japão, e logo se difundiu por toda Europa.

O primeiro conceito de prebióticos foi apresentado em 1995 por Gibson e Roberfroid². Os autores delimitaram o conceito de prebióticos como sendo componentes alimentares não-digeríveis pelas enzimas endógenas dos animais, mas que afeta a saúde destes de forma benéfica através da estimulação seletiva do crescimento e/ou a atividade biológica de microrganismos já residentes no

cólon. Identifica-se aqui o cuidado com o termo “seletividade” de crescimento dos microrganismos, assim como a delimitação por um único local de ação, o intestino. Além disso, para ser um prebiótico, necessitaria ter uma relação direta com o melhoramento da saúde do hospedeiro.

Em 2004, a definição de prebióticos foi alterada para uma forma mais robusta e compreensiva, cujos componentes fermentáveis já não eram apenas derivados de alimentos, e as alterações no microbioma poderiam ser nos níveis de composição e/ou atividade metabólica, mas sempre conferindo benefícios na saúde do hospedeiro⁹. Desta forma, fez-se necessário a utilização de ensaios clínicos com os hospedeiros para que se comprovasse esses efeitos biológicos com desfecho benéfico. Experimentos *in vitro* poderiam, apenas, nortear o início do trabalho científico, e não serem utilizados para se determinar os possíveis efeitos benéficos de um composto candidato a ser prebiótico¹⁰.

No ano de 2008, a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) definiu os prebióticos como sendo componentes alimentares que conferem benefícios à saúde do hospedeiro e estão associados à modulação da microbiota¹¹. Essa definição deixou de lado a “seletividade”, o que introduziu um viés à definição podendo, inclusive, antibióticos serem possivelmente considerados como prebióticos. Diversos pesquisadores até o ano de 2016, ano do marco científico para a definição de prebióticos, também propuseram outras definições, sustentando ou não os conceitos de seletividade de modulação de um determinado microbioma, ora intestinal (componentes alimentares ou sintéticos similares aos alimentares), ora de qualquer outra parte

do hospedeiro (componentes não alimentares e microbiomas orais, vaginais e da pele)¹²⁻¹⁵. Até aquele momento, ficava claro que a definição de prebióticos necessitava ser uniformizada e simplificada não apenas para fins científicos, mas, especialmente, para fins regulatórios.

DEFINIÇÃO ATUAL

Em 2016, a *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP) definiu os prebióticos como "um substrato que é utilizado seletivamente pelos microrganismos do hospedeiro e que confere um benefício à saúde"¹⁶. Com essa definição, não apenas o microbioma intestinal poderia ser modulado por prebióticos, mas também outros microbiomas do hospedeiro. Além disso, a definição deixa claro que estudos clínicos em humanos – ou em outros animais (hospedeiros) – devem ser efetuados, e a causalidade de benefício biológico deve ser determinada. Por fim, o conceito de seletividade de utilização dos prebióticos pelo microbioma do hospedeiro foi considerado essencial, pois não apenas os prebióticos podem afetar a microbiota local, mas também outros componentes químicos naturais ou sintéticos podem também afetar a microbiota (como antibióticos, por exemplo)⁷. Sendo assim, esse critério de seletividade distingue os prebióticos de outros componentes moduladores do microbioma¹⁷, como as fibras alimentares por exemplo, e cuja associação entre os distintos conceitos será discutido a seguir.

Ao longo dos anos, o conceito de seletividade se restringiu à estimulação de crescimento de espécies de *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium* no intestino humano. Devido aos avanços tecnológicos de sequenciamento de ácidos

nucleicos e da bioinformática, sabe-se que a alteração da microbiota local por prebióticos vai além do conceito de crescimento de *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium*, e sim de uma modulação do microbioma do ecossistema. Entretanto, a modulação do microbioma pelos prebióticos não deve ser irrestrita e muito vasta, mas sim restrita a alguns grupos de microrganismos - e não todos eles de uma vez - e que também essa modulação reflita em benefícios à saúde do hospedeiro^{18,19}. Esse quesito de não-modulação global se deve ao fato de que a variabilidade do microbioma individual dos hospedeiros é muito ampla, e um composto que altera em demasia o ecossistema pode beneficiar um hospedeiro em particular, mas outros não, inviabilizando o uso para fins terapêuticos. Além disso, uma maior variabilidade de grandeza na modulação do microbioma, por vezes, pode não representar um efeito biológico benéfico concreto, confundindo em muito momentos as definições de prebióticos e fibras alimentares, por exemplo.

PREBIÓTICOS E FIBRAS ALIMENTARES

Um ponto que vale destacar é a existência dessa confusão entre as definições de prebióticos e fibras alimentares, principalmente as fibras classificadas como solúveis em água. Conforme destacado anteriormente, para se ter um efeito prebiótico, o componente químico não pode ser metabolizado por uma extensa gama de microrganismos favorecendo a modulação maciça (aumento ou diminuição de crescimento) de diversas classes dos microrganismos. O componente deve, por sua vez, possuir uma seletividade de metabolização que favoreça o crescimento ou a manutenção de microrganismos do hospedeiro que promovam a saúde²⁰, sendo essa associação nem sempre

comprovada cientificamente para diversas fibras solúveis. Nesse sentido, fibras alimentares solúveis – especialmente aquelas derivadas de carboidratos – podem possuir uma diversidade química muito alta, seja pela composição de monossacarídeos, seja pelo extenso tamanho molecular (ex. pectinas, hemiceluloses, gomas). Devido a essa diversidade, elas são metabolizadas por uma variedade maior de microrganismos, inclusive por alguns que são formadores de gases e de ácidos orgânicos, o que poderia levar a efeitos colaterais no hospedeiro (ex. distensão abdominal e diarreia). Essas consequências biológicas (modulação maciça do microbioma de forma desconhecida e imprevisível somado aos possíveis efeitos colaterais) não podem e não devem ser características de qualquer composto químico que vise o bem-estar do hospedeiro.

PREBIÓTICOS E OS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA

Diversos ácido orgânicos, como os ácido graxos de cadeia curta (AGCC), sendo os mais comuns o acetato, propionato e butirato, quando produzidos no intestino, podem evidenciar efeitos benéficos ao hospedeiro^{17,21–24}. Entretanto, diversos microrganismos patogênicos também produzem butirato, além de outros microrganismos produtores de butirato serem produtores de gases. Assim, não apenas a produção de AGCC deve ser estudada em coortes do hospedeiro para se prospectar a atividade prebiótica de um componente, mas também correlacionar estudos do metagenoma por ferramentas mais avançadas de biologia molecular para correlacionar a modulação do microbioma com os efeitos benéficos ao hospedeiro. Isso porque apenas a modulação de

Lactobacillus e/ou *Bifidobacterium* pode não ser suficiente para se obter efeitos biológicos positivos nos seres vivos estudados. Dentro desses conceitos, um outro aspecto importante que deve ser abordado é que as espécies conhecidas de *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium* não são produtores de gases como subproduto da metabolização de prebióticos¹⁷ e nem produtores de butirato pois em seus genomas não são encontrados as vias de produção desse ácido graxo²⁵. Quando ocorre a formação de butirato durante a fermentação, é porque ocorre uma cooperação (*cross-feeding*) entre *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium* com outras bactérias produtoras de butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii* e espécies de *Anaerostipes*, *Eubacterium*, e *Roseburia*, desde que elas já estejam presentes na microbiota intestinal do hospedeiro antes da intervenção com os prebióticos, conforme já indicado em diversos estudos clínicos^{26,27}.

PERCURSO CIENTÍFICO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE UM COMPOSTO PREBIÓTICO

Apesar de já existir no mercado determinados conjuntos de compostos químicos com atividade prebiótica confirmada, o percurso científico para se identificar novos compostos prebióticos é longo e deve ser minuciosamente seguido e estudado. Primeiramente, deve-se prospectar a possível fonte do composto a ser estudado, se é natural ou sintética (podendo ser parecido com a natural, caso exista a necessidade de uniformização química). Estudos de extração, purificação e/ou síntese e modificação químicas devem ser estudados e padronizados para se obter amostras puras o suficiente, e cujas análises químicas resultem em uma baixa complexidade das moléculas, como peso molecular reduzido e baixa variação na identidade das moléculas. Estudos

iniciais da modulação da microbiota intestinal podem ser efetuados em experimentos *in vitro* (fermentação colônica simulada com fezes humanas ou de animais) ou *in vivo* utilizando animais menores ou mais complexos. Nessa etapa, é fundamental a utilização de ferramentas de sequenciamento de ácidos nucleicos de última geração para se determinar a abundância das bactérias antes e após a intervenção com o composto em questão, analisando-se a alfa-diversidade (variação de microrganismos em uma única amostra) e beta-diversidade (variação de comunidades microbianas entre amostras), além do estudo da produção dos AGCC, quando for o caso. Por fim, as pesquisas sobre possíveis prebióticos devem focar na confirmação da causalidade entre o efeito benéfico proposto e o observado, com os mecanismos de modulação do microbioma local do hospedeiro. Essa confirmação de causalidade é um grande desafio e deve seguir os mesmos protocolos completos para estudo de um determinado medicamento²⁸. Estudos clínicos para descoberta de efeito biológico específico, em coorte específica, duplo-cegos, randomizados e de preferência controlados por placebo com prática de *crossover* devem estar associados aos estudos “ômicos”, como metabolômica, proteômica, transcriptômica, metagenômica, dentre outros. A **Figura 1** resume a ideia do percurso científico para a identificação de um possível prebiótico.

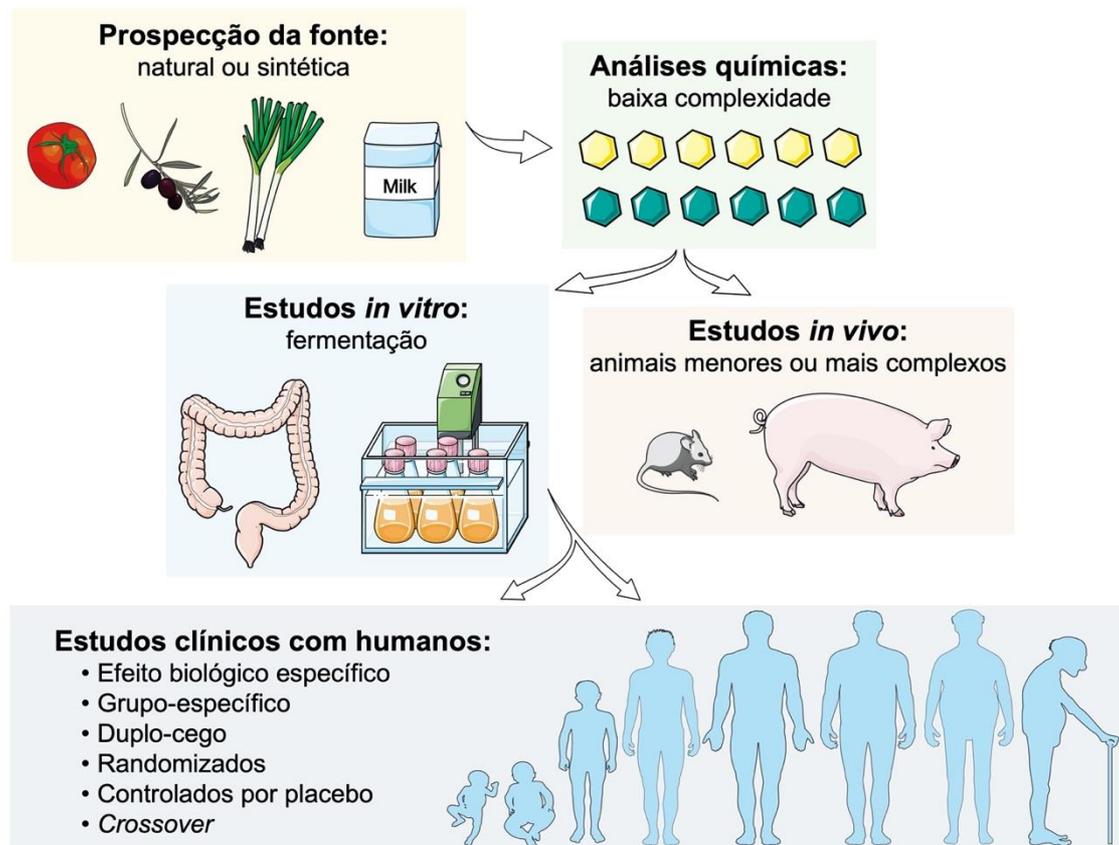


Figura 1. Percurso científico para se identificar possíveis prebióticos.

EFEITOS BENÉFICOS EM HUMANOS COMPROVADOS POR ESTUDOS CLÍNICOS:

Abaixo segue uma lista de estudos clínicos publicados até o ano de 2017 que determinaram efeitos biológicos benéficos da suplementação com prebióticos.

- **Metabolismo** (sobrepeso e obesidade; diabetes mellitus tipo 2; síndrome metabólica e dislipidemia; inflamação): Inulina, GOS, FOS^{18,29–37}
- **Saciedade:** FOS^{30,37–40}
- **Alteração de hormônios cerebrais:** GOS^{41,42}
- **Absorção de minerais e saúde dos ossos:** inulina, FOS^{43–47}

- **Saúde da pele:** GOS^{48,49}
- **Alergia:** FOS, GOS^{50–53}
- **Doenças inflamatórias intestinais:** inulina, lactulose⁵⁴
- **Saúde urogenital:** GOS⁵⁵
- **Saúde intestinal em crianças** (evacuação, firmeza das fezes): GOS, FOS^{56,57}
- **Infecções e resposta à vacina:** FOS, GOS, polidextrose^{58–62}
- **Enterocolite necrosante em recém-nascidos prematuros:** GOS, FOS⁶³
- **Síndrome do intestino irritável:** GOS⁶⁴
- **Constipação:** Inulina^{65,66}
- **Função imunológica em idosos:** GOS^{67,68}

ATUALIDADES NOS ESTUDOS DE PREBIÓTICOS COM SERES HUMANOS

Um levantamento de estudos mais atuais sobre os possíveis efeitos biológicos dos prebióticos em ensaios clínicos com humanos, duplo-cegos, randomizados e muitos deles (não todos) controlados com placebo, foi efetuado a partir de 2017 e os mais relevantes são apresentados a seguir.

População específica e qualidade de vida

Em uma coorte de recém-nascidos, a proporção de bifidobactérias fecais foi significativamente maior em bebês que receberam (por 12 semanas) fórmula suplementada com GOS (e maior proporção de ácido palmítico) em comparação ao controle (fórmula infantil sem suplementação), sendo o grupo suplementado semelhante ao grupo amamentado. A incidência de infecções gastrointestinais

ou outras infecções durante o primeiro ano de vida não foi diferente entre os grupos, mostrando que, isoladamente, a suplementação pontual de GOS pode não proteger crianças de infecções intestinais⁶⁹. Por outro lado, recém-nascidos que receberam fórmula infantil suplementada com um oligossacarídeo presente no leite materno (2'-fucosil-lactose) apresentaram níveis de citocinas inflamatórias plasmáticas iguais ao grupo dos amamentados, sendo ambos menores quando comparados ao grupo controle que apenas recebeu GOS na fórmula infantil. A microbiota intestinal não foi estudada. Esses resultados demonstram que os níveis basais inflamatórios foram controlados em recém-nascidos cuja alimentação foi realizada com fórmula acrescida de 2'-fucosil-lactose, o que poderia representar uma menor incidência de doenças inflamatórias no futuro⁷⁰. A influência de prebióticos nos padrões de sono de recém-nascidos também foi recentemente estudada. Recém-nascidos suplementados com polidextrose e GOS (razão 1:1) tiveram o padrão de sono melhorado após 70 dias de suplementação em relação aos não suplementados, e se mantiveram até o final dos 112 dias de suplementação. Os efeitos bifidogênicos da suplementação também foram confirmados, incluindo o aumento na abundância de bactérias produtoras de butirato⁷¹.

Um problema da suplementação com altas doses de ferro para controle da anemia infantil é a diminuição de *Bifidobacteriaceae* e *Lactobacillaceae* intestinais (devido aos efeitos tóxicos intestinais do ferro) e o aumento de enteropatógenos, podendo causar diarreias e infecções do trato respiratório como consequência da disbiose intestinal. Um estudo conduzido com crianças quenianas com até 9 meses e meio de idade demonstrou que a suplementação

com GOS diminuiu os efeitos adversos da suplementação com ferro para diminuição da anemia, como a manutenção da abundância de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, a diminuição de *Clostridiales* e a diminuição na incidência de infecções do trato respiratório em relação ao grupo tratado apenas com o suplemento de ferro⁷².

Um estudo utilizando uma coorte de idosos testou os efeitos positivos na síndrome da fragilidade de um prebiótico comercial (Darmocare Pre[®]) composto por inulina e FOS. Sem testar as alterações na microbiota intestinal, os autores concluíram que dois parâmetros da síndrome melhoraram no grupo tratado em relação ao placebo (diminuição de cansaço e aumento de força na mão direita)⁷³. Já uma outra coorte de idosos foi suplementada com xilooligossacarídeos (XOS) extraídos de farelo de trigo (71% XOS e 15% β -glucanos), com resultados bifidogênicos e dependentes do perfil inicial da microbiota, especificamente a presença ou ausência de *Prevotella* spp.. Os dados corroboram que o perfil inicial da microbiota intestinal deve ser um importante aspecto a ser considerado ao contemplar intervenções nutricionais em idosos que possam ser beneficiados pela suplementação com prebióticos⁷⁴.

Distúrbios Intestinais

Indivíduos intolerantes à lactose se beneficiaram quando foram suplementados com GOS, pois quando alimentos derivados de leite foram reintroduzidos na alimentação após o tratamento, grande parte da coorte (90%) foi considerada como tolerante à lactose (em diferentes níveis, mas melhores do que os níveis iniciais) devido às modificações na microbiota intestinal⁷⁵.

Em indivíduos com leve constipação, a suplementação com inulina não alterou os metabólitos fecais em comparação com o grupo placebo (maltodextrina), mas uma diminuição na abundância de *Bilophila* foi associada a fezes mais moles e uma mudança favorável nas medidas de qualidade de vida específicas da constipação¹⁹. Os sintomas de constipação em crianças até dois anos de idade foram melhorados após a suplementação de 4 semanas com FOS, resultando em fezes mais moles, menor trânsito intestinal e maior abundância de *Bifidobacterium* sp.⁷⁶. A suplementação com um prebiótico denominado UG1601 (composto por inulina, lactitol e gel de aloe vera) diminuiu os eventos relacionados à constipação intestinal em adultos, com uma diminuição de Firmicutes e aumento de bactérias produtoras de butirato (*Roseburia hominis*) assim como aumento na produção de AGCC. Entretanto, como o composto utilizado continha 3 diferentes tipos de sacarídeos fermentáveis, não se pode atribuir os efeitos benéficos exclusivamente a nenhum deles⁷⁷. A suplementação com inulina também aumentou o número de evacuações na semana com fezes menos duras em indivíduos com reclamações de baixo número de evacuações, mas não clinicamente considerados como tendo constipação. Apesar dos pesquisadores terem observado efeitos bifidogênicos, nenhuma outra alteração na microbiota intestinal foi significativa em relação ao grupo placebo (maltodextrina), incluindo teste de *crossover* nas coortes⁷⁸. Também em coorte de adultos com baixa frequência de número de evacuações, mas não considerados como constipados, a suplementação com arabinoxilanoligossacarídeos (AXOS) aumentou a abundância de *Bifidobacterium* fecal e diminuiu o trânsito intestinal produzindo fezes menos

consistentes. Entretanto, a suplementação não alterou o gasto de energia, os metabólitos plasmáticos, os parâmetros de tecido adiposo, a produção de AGCC e a permeabilidade intestinal⁷⁹.

Já em indivíduos com outros problemas no sistema gastrointestinal, como flatulência e gases, a suplementação com GOS, enquanto mantendo a dieta sem restrição de açúcares de baixo peso molecular fermentáveis, aumentou a abundância de *Bifidobacterium* e diminuiu de *Bilophila wadsworthia*, com efeitos benéficos nos sintomas gastrointestinais de maneira semelhante à restrição da dieta aos açúcares de baixo peso molecular fermentáveis. Esses dados poderiam mostrar que a administração intermitente de prebióticos pode ser uma alternativa às restrições dietéticas para indivíduos com sintomas intestinais relacionados à fermentação colônica de sacarídeos fermentáveis⁸⁰. Além disso, outro estudo com uma coorte com os mesmos desconfortos gastrointestinais (inchaço, flatulência e dor abdominal) demonstrou que os sintomas foram amenizados quando os indivíduos foram suplementados com GOS, corroborando uma possível alternativa de uso de prebióticos para sintomas gastrointestinais leves⁸¹. Também foi observado uma melhora em alguns parâmetros de permeabilidade intestinal em crianças celíacas que foram suplementadas com inulina enriquecida com FOS, mas sem evidências de modificações fisiológicas grandes, apenas modestas⁸².

Síndrome metabólica

Crianças com sobrepeso ou obesidade foram beneficiadas pela suplementação com FOS/inulina. Em comparação com o placebo, a ingestão de

prebióticos resultou em maior saciedade e menor consumo de alimentos no café da manhã, com aumento de adiponectina em jejum e grelina no grupo tratado. Apesar de não terem efetuado estudo do microbioma fecal, os autores atribuem à suplementação a melhora na qualidade de vida dessas crianças em sobrepeso ou obesas⁴⁰. Em adultos obesos que foram suplementados com inulina em um curto espaço de tempo, notou-se um aumento no metabolismo da oxidação de gorduras, assim como uma maior absorção e transporte plasmático de AGCC, mas com nenhum efeito nos parâmetros metabólicos relacionados à obesidade⁸³. Em indivíduos em sobrepeso (com sinais de síndrome metabólica), a suplementação com AXOS - também em espaço curto de tempo - produziu um efeito bifidogênico assim como também aumentou as espécies bacterianas produtoras de butirato, mas com nenhum efeito nos marcadores de síndrome metabólica⁸⁴. Esses dois estudos mais recentes mostram que, talvez, a suplementação em curto espaço de tempo (até 4 semanas) de prebióticos não é suficiente para reverter um quadro de síndrome metabólica, sendo que a suplementação deve ser efetuada por períodos mais longos e acompanhada de outras alterações no estilo de vida. Já em crianças diabéticas (tipo 1), a suplementação com inulina enriquecida com FOS não resultou em diferenças significativas na frequência de cetoacidose diabética ou hipoglicemia grave. Houve um aumento significativo na abundância relativa de *Bifidobacterium* e uma diminuição de *Streptococcus*, *Roseburia inulinivorans*, *Terrisporobacter* e *Faecalitalea* no grupo prebiótico em relação ao placebo. Apesar de não estatisticamente significante, foi observado uma melhora na permeabilidade intestinal no grupo suplementado com prebióticos⁸⁵.

Cirurgia de Câncer de Cólon

Utilizando uma coorte de pacientes chineses com câncer colorretal que foram submetidos à suplementação com prebióticos (7 dias) antes da intervenção cirúrgica para retirada dos tumores, os pesquisadores identificaram uma melhora nos indicadores imunológicos séricos antes da cirurgia, podendo representar uma possível proteção contra infecção oportunista após a cirurgia. O suplemento prebiótico era composto por FOS, xilooligossacarídeos, polidextrose e dextrina resistente em mesmas proporções, o que dificulta isolar o efeito biológico de cada um deles. A suplementação com prebióticos aumentou a abundância de *Bifidobacterium* e *Enterococcus*, mas diminuíram a abundância de *Bacteroides* no período pré-operatório em comparação ao grupo placebo (sem informação da substância). No período pós-operatório, a abundância de *Bacteroides* diminuiu no grupo tratado, mas a abundância de *Enterococcus*, *Bacillus*, *Lactococcus* e *Streptococcus* aumentou no grupo controle (não prebiótico), podendo ser alguns desses microrganismos comensais considerados como oportunistas em infecções pós-operatórias de intestino⁸⁶.

Indivíduos saudáveis

Um estudo com coorte de indianos saudáveis confirmou que a suplementação com FOS em três diferentes doses (2,5; 5; 10 g/dia) contra placebo (maltodextrina) aumentou a diversidade bacteriana da microbiota intestinal, aumentando a abundância de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* além de aumentar os microrganismos produtores de butirato, como *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* e *Oscillospira*, sendo os efeitos mais exacerbados no grupo de

maior dose⁸⁷. Em uma coorte de chineses jovens saudáveis, a suplementação com GOS e FOS realmente aumentou a população de *Bifidobacterium* nas fezes dos participantes, mas diminuiu a produção de butirato além de comprometer negativamente o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Apesar do número de participantes ter sido baixo (18 para FOS e 17 para GOS), sem grupo placebo, o estudo aponta que uma determinada parte da população pode não ser beneficiada pela suplementação com prebióticos⁸⁸.

Em um estudo com adultos (jovens) americanos e saudáveis, ocorreu a suplementação com duas fibras alimentares (amidos resistentes de batata e de milho) e os efeitos da produção de butirato correlacionados à microbiota fecal foram comparados com o prebiótico inulina e com o grupo placebo (amido de milho). Embora os resultados tenham demonstrado que houve um aumento na abundância de bifidobactérias intestinais nos três grupos em relação ao controle, apenas o grupo que recebeu o amido resistente de batata produziu mais butirato, com aumento de abundância das bactérias butirogênicas (*Eubacterium rectale*) desde que presentes em quantidade mínima na microbiota inicial antes da intervenção. Os resultados demonstram que nem todos os indivíduos podem responder com uma produção de butirato quando suplementados com prebiótico pois a abundância de bactérias butirogênicas antes do tratamento pode ser menor do que o ideal para se ter um real crescimento e metabolização dos componentes químicos em AGCC⁸⁹.

Um estudo conduzido na Nova Zelândia demonstrou que indivíduos saudáveis que se alimentavam com uma dieta rica em fibras se beneficiaram mais da

suplementação com inulina do que aqueles indivíduos cuja dieta era baixa em fibras. No primeiro grupo de indivíduos, uma ampla gama de microrganismos teve a abundância alterada de forma considerada saudável, enquanto no grupo com baixa ingestão de fibras, apenas ocorreu um aumento de *Bifidobacterium*⁹⁰. Esses dados corroboram os dados demonstrados anteriormente, em que a diversidade da microbiota antes da suplementação é fundamental para se ter alguns efeitos benéficos à saúde humana.

PROPOSTA PARA SE IDENTIFICAR AS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS PREBIÓTICOS:

1. Substratos não fermentáveis por microrganismos (antibióticos, minerais e vitaminas) podem modular o microbioma local, mas não por mecanismos fermentativos, logo, não podem ser considerados prebióticos;
2. Local de ação definido pela microbiota (intestino, vagina, pele, boca);
3. Estudo específico em cada hospedeiro (um prebiótico para humanos pode não ser para bovinos por exemplo, e vice-versa);
4. Estudos *in vivo* em coorte específica, duplo-cegos e randomizados com preferência utilizando controle por placebo e com a presença de *crossover* (uma mesma coorte recebe o prebiótico em um período, e o placebo em outro período);
5. Estudos metagenômicos do local antes e após a administração dos compostos em questão e do placebo, demonstrando uma modulação do microbioma local;
6. Estudos de resposta fisiológica no hospedeiro para verificação dos benefícios;
7. Relação direta dessa modulação com os efeitos benéficos ao hospedeiro.

Exemplos de prebióticos estudados em animais:

- **Cachorros:** FOS e MOS (mananoligossacarídeos) de cadeias pequenas^{91,92}
- **Gatos:** frutanos e galactanos^{93,94}
- **Porcos:** polissacarídeos de soja, FOS, oligossacarídeos sulfatados, MOS⁹⁵⁻⁹⁸
- **Bezerros:** oligossacarídeos de celulose, galactosil-lactose, extrato de parede celular de levedura, MOS⁹⁹⁻¹⁰²
- **Aves:** inulina, extrato de parede celular de levedura, lactulose, GOS¹⁰³⁻¹⁰⁹
- **Peixes:** FOS, GOS, MOS¹¹⁰⁻¹¹²
- **Cavalos:** produtos de fermentação de levedura e FOS de cadeias pequenas¹¹³⁻

REFERÊNCIAS

1. Prescott, S. L., Millstein, R. A., Katzman, M. A. & Logan, A. C. Biodiversity, the Human Microbiome and Mental Health: Moving toward a New Clinical Ecology for the 21st Century? *Int. J. Biodivers.* (2016) doi:10.1155/2016/2718275.
2. Gibson, G. R. & Roberfroid, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition* vol. 125 1401–1412 (1995).
3. Zmora, N., Suez, J. & Elinav, E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (2019) doi:10.1038/s41575-018-0061-2.
4. BRASIL - Ministério da Saúde. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC N. 243, de 26 de Julho de 2018. *Diário Oficial da União* (2018). doi:10.1016/j.apsoil.2005.06.008.
5. Brasil. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 28, DE 26 DE JULHO DE 201. *Diário Of. da União* (2018).
6. A Treatise on the Transformation of the Intestinal Flora, with Special Reference to the Implantation of *Bacillus Acidophilus*. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **77**, 808 (1921).
7. Savage, D. C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual review of microbiology* (1977) doi:10.1146/annurev.mi.31.100177.000543.
8. DUBOS, R., SCHAEGLER, R. W., COSTELLO, R. & HOET, P. INDIGENOUS, NORMAL, AND AUTOCHTHONOUS FLORA OF THE GASTROINTESTINAL. *J. Exp. Med.* (1965) doi:10.1084/jem.122.1.67.
9. Gibson, G. R., Probert, H. M., Loo, J. Van, Rastall, R. A. & Roberfroid, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr. Res. Rev.* (2004) doi:10.1079/nrr200479.
10. Gibson, G. R. & Roberfroid, M. B. *Handbook of prebiotics. Handbook of Prebiotics* (2008). doi:10.1111/j.1471-0307.2009.00554.x.
11. Pineiro, M. *et al.* FAO Technical meeting on prebiotics. *J. Clin. Gastroenterol.* **42 Suppl 3**, (2008).
12. Bindels, L. B., Delzenne, N. M., Cani, P. D. & Walter, J. Opinion: Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* vol. 12 303–310 (2015).
13. Louis, P., Flint, H. J. & Michel, C. How to manipulate the microbiota: Prebiotics. in *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 902 119–142 (2016).
14. Shanahan, F. Fiber man meets microbial man. *American Journal of Clinical Nutrition* vol. 101 1–2 (2015).
15. Verspreet, J. *et al.* A Critical Look at Prebiotics Within the Dietary Fiber Concept. *Annual Review of Food Science and Technology* vol. 7 167–190 (2016).
16. 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. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (2017) doi:10.1038/nrgastro.2017.75.
17. Roberfroid, M. *et al.* Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition* vol. 104 (2010).
 18. Dewulf, E. M. *et al.* Insight into the prebiotic concept: Lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* **62**, 1112–1121 (2013).
 19. Vandeputte, D. *et al.* Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut* (2017) doi:10.1136/gutjnl-2016-313271.
 20. Simpson, H. L. & Campbell, B. J. Review article: Dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2015) doi:10.1111/apt.13248.
 21. Canfora, E. E., Jocken, J. W. & Blaak, E. E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology* vol. 11 577–591 (2015).
 22. Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P. & Bäckhed, F. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* vol. 165 1332–1345 (2016).
 23. O’Keefe, S. J. D. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* vol. 13 691–706 (2016).
 24. Pluznick, J. L. Gut microbiota in renal physiology: focus on short-chain fatty acids and their receptors. *Kidney International* vol. 90 1191–1198 (2016).
 25. De Vuyst, L. & Leroy, F. Cross-feeding between bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria explains bifidobacterial competitiveness, butyrate production, and gas production. *Int. J. Food Microbiol.* **149**, (2011).
 26. Canani, R. B. *et al.* Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J. Gastroenterol.* **17**, 1519–1528 (2011).
 27. Rivière, A., Selak, M., Lantin, D., Leroy, F. & De Vuyst, L. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: Importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Frontiers in Microbiology* (2016) doi:10.3389/fmicb.2016.00979.
 28. Brüssow, H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update. *F1000Research* (2019) doi:10.12688/f1000research.19043.1.
 29. Delzenne, N. M., Cani, P. D., Daubioul, C. & Neyrinck, A. M. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br. J. Nutr.* **93**, S157–S161 (2005).
 30. Cani, P. D. *et al.* Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am. J. Clin. Nutr.* **90**, 1236–1243 (2009).
 31. Kellow, N. J., Coughlan, M. T. & Reid, C. M. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: A systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition* (2014) doi:10.1017/S0007114513003607.
 32. Beserra, B. T. S. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the

- prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. *Clin. Nutr.* (2015) doi:10.1016/j.clnu.2014.10.004.
33. Nicolucci, A. C. & Reimer, R. A. Prebiotics as a modulator of gut microbiota in paediatric obesity. *Pediatric Obesity* vol. 12 265–273 (2017).
 34. Barendolts, E. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: Review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.* (2016) doi:10.4158/EP151157.RA.
 35. Parnell, J. A., Raman, M., Rioux, K. P. & Reimer, R. A. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver International* (2012) doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02730.x.
 36. Vulevic, J., Juric, A., Tzortzis, G. & Gibson, G. R. A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults1-3. *J. Nutr.* **143**, 324–331 (2013).
 37. Cani, P. D. *et al.* Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes* **55**, 1484–1490 (2006).
 38. Parnell, J. A. & Reimer, R. A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* (2009) doi:10.3945/ajcn.2009.27465.
 39. Verhoef, S. P. M., Meyer, D. & Westerterp, K. R. Effects of oligofructose on appetite profile, glucagon-like peptide 1 and peptide YY3-36 concentrations and energy intake. *Br. J. Nutr.* (2011) doi:10.1017/S0007114511002194.
 40. Hume, M. P., Nicolucci, A. C. & Reimer, R. A. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: A randomized controlled trial1. *Am. J. Clin. Nutr.* **105**, 790–799 (2017).
 41. Schmidt, K. *et al.* Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. (2015) doi:10.1007/s00213-014-3810-0.
 42. Sherwin, E., Rea, K., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. A gut (microbiome) feeling about the brain. *Current Opinion in Gastroenterology* (2016) doi:10.1097/MOG.0000000000000244.
 43. *et al* Yun-Young, K. The Effect of Chicory Fructan Fiber on Calcium Absorption and Bone Metabolism in Korean Postmenopausal Women. *Nutr. Sci.* (2004).
 44. Holloway, L. *et al.* Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. *Br. J. Nutr.* **97**, 365–372 (2007).
 45. McCabe, L., Britton, R. A. & Parameswaran, N. Prebiotic and Probiotic Regulation of Bone Health: Role of the Intestine and its Microbiome. *Current Osteoporosis Reports* vol. 13 363–371 (2015).
 46. Firmansyah, A. *et al.* Fructans in the first 1000 days of life and beyond, and for pregnancy. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* vol. 25 652–675 (2016).

47. Abrams, S. A. *et al.* A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* **82**, 471–476 (2005).
48. KANO, M. *et al.* Consecutive Intake of Fermented Milk Containing Bifidobacterium breve Strain Yakult and Galacto-oligosaccharides Benefits Skin Condition in Healthy Adult Women. *Biosci. Microbiota, Food Heal.* (2013) doi:10.12938/bmfh.32.33.
49. Miyazaki, K., Masuoka, N., Kano, M. & Iizuka, R. Bifidobacterium fermented milk and galacto-oligosaccharides lead to improved skin health by decreasing phenols production by gut microbiota. *Benef. Microbes* **5**, 121–128 (2014).
50. Cuello-Garcia, C. A. *et al.* World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ. J.* **9**, (2016).
51. Osborn, D. A. & Sinn, J. K. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013) doi:10.1002/14651858.CD006474.pub3.
52. Dang, D. *et al.* Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema. *J. Int. Med. Res.* **41**, 1426–1436 (2013).
53. Boyle, R. J. *et al.* Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: A randomized controlled trial. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* (2016) doi:10.1111/all.12848.
54. Ghouri, Y. A. *et al.* Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Gastroenterol.* **7**, 473–487 (2014).
55. Coste, I., Judlin, P., Lepargneur, J.-P. & Bou-Antoun, S. Safety and Efficacy of an Intravaginal Prebiotic Gel in the Prevention of Recurrent Bacterial Vaginosis: A Randomized Double-Blind Study. *Obstet. Gynecol. Int.* **2012**, 1–7 (2012).
56. Giovannini, M. *et al.* Prebiotic Effect of an Infant Formula Supplemented with Galacto-Oligosaccharides: Randomized Multicenter Trial. *J. Am. Coll. Nutr.* **33**, 385–393 (2014).
57. Radke, M. *et al.* Starter formula enriched in prebiotics and probiotics ensures normal growth of infants and promotes gut health: A randomized clinical trial. *Pediatr. Res.* **81**, 622–631 (2017).
58. Martinez, R. C. R., Bedani, R. & Saad, S. M. I. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: An update for current perspectives and future challenges. *Br. J. Nutr.* **114**, 1993–2015 (2015).
59. Valdez, Y., Brown, E. M. & Finlay, B. B. Influence of the microbiota on vaccine effectiveness. *Trends in Immunology* (2014) doi:10.1016/j.it.2014.07.003.
60. Lohner, S., Küllenberg, D., Antes, G., Decsi, T. & Meerpohl, J. J. Prebiotics in healthy infants and children for prevention of acute infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* (2014) doi:10.1111/nure.12117.
61. Chatchatee, P. *et al.* Effects of growing-up milk supplemented with

- prebiotics and LCPUFAs on infections in young children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **58**, 428–437 (2014).
62. Luoto, R. *et al.* Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* **133**, 405–413 (2014).
 63. Armanian, A. M. *et al.* The effect of neutral oligosaccharides on reducing the incidence of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A randomized clinical trial. *Int. J. Prev. Med.* (2014).
 64. Silk, D. B. A., Davis, A., Vulevic, J., Tzortzis, G. & Gibson, G. R. Clinical trial: The effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2009) doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x.
 65. Christodoulides, S. *et al.* Systematic review with meta-analysis: Effect of fibre supplementation on chronic idiopathic constipation in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2016) doi:10.1111/apt.13662.
 66. Closa-Monasterolo, R. *et al.* The use of inulin-type fructans improves stool consistency in constipated children. A randomised clinical trial: pilot study. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **68**, 587–594 (2017).
 67. Vulevic, J. *et al.* Influence of galacto-oligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabonomics in elderly persons. *Br. J. Nutr.* (2015) doi:10.1017/S0007114515001889.
 68. Vulevic, J., Drakoularakou, A., Yaqoob, P., Tzortzis, G. & Gibson, G. R. Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel trans-galactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.* **88**, 1438–1446 (2008).
 69. Nomayo, A. *et al.* Infant formula with cow's milk fat and prebiotics affects intestinal flora, but not the incidence of infections during infancy in a double-blind randomized controlled trial. *Mol. Cell. Pediatr.* **7**, (2020).
 70. Goehring, K. C. *et al.* Similar to those who are breastfed, infants fed a formula containing 2'-fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial. *J. Nutr.* **146**, (2016).
 71. Colombo, J. *et al.* Developmental effects on sleep–wake patterns in infants receiving a cow's milk-based infant formula with an added prebiotic blend: a Randomized Controlled Trial. *Pediatr. Res.* (2020) doi:10.1038/s41390-020-1044-x.
 72. Paganini, D. *et al.* Prebiotic galacto-oligosaccharides mitigate the adverse effects of iron fortification on the gut microbiome: A randomised controlled study in Kenyan infants. *Gut* **66**, (2017).
 73. Buigues, C. *et al.* Effect of a prebiotic formulation on frailty syndrome: A randomized, double-blind clinical trial. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, (2016).
 74. Chung, W. S. F. *et al.* Relative abundance of the Prevotella genus within the human gut microbiota of elderly volunteers determines the inter-individual responses to dietary supplementation with wheat bran arabinoxylan-oligosaccharides. *BMC Microbiol.* **20**, (2020).
 75. Azcarate-Peril, M. A. *et al.* Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **114**, (2017).
 76. Souza, D. da S., Tahan, S., Weber, T. K., de Araujo-Filho, H. B. & De

- Morais, M. B. Randomized, double-blind, placebo-controlled parallel clinical trial assessing the effect of fructooligosaccharides in infants with constipation. *Nutrients* **10**, (2018).
77. Chu, J. R. *et al.* Prebiotic UG1601 mitigates constipation-related events in association with gut microbiota: A randomized placebo-controlled intervention study. *World J. Gastroenterol.* **25**, (2019).
78. Watson, A. W. *et al.* Changes in stool frequency following chicory inulin consumption, and effects on stool consistency, quality of life and composition of gut microbiota. *Food Hydrocoll.* **96**, (2019).
79. Müller, M. *et al.* Effect of wheat bran derived prebiotic supplementation on gastrointestinal transit, gut microbiota, and metabolic health: a randomized controlled trial in healthy adults with a slow gut transit. *Gut Microbes* **12**, (2020).
80. Huaman, J. W. *et al.* Effects of Prebiotics vs a Diet Low in FODMAPs in Patients With Functional Gut Disorders. *Gastroenterology* **155**, (2018).
81. Drakoularakou, A., Tzortzis, G., Rastall, R. A. & Gibson, G. R. A double-blind, placebo-controlled, randomized human study assessing the capacity of a novel galacto-oligosaccharide mixture in reducing travellers' diarrhoea. *Eur. J. Clin. Nutr.* (2010) doi:10.1038/ejcn.2009.120.
82. Drabińska, N., Krupa-Kozak, U. & Jarocka-Cyrta, E. Intestinal permeability in children with celiac disease after the administration of oligofructose-enriched inulin into a gluten-free diet—results of a randomized, placebo-controlled, pilot trial. *Nutrients* **12**, (2020).
83. van der Beek, C. M. *et al.* The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men. *Metabolism.* **87**, (2018).
84. L., K. *et al.* Arabinoxylan oligosaccharides and polyunsaturated fatty acid effects on gut microbiota and metabolic markers in overweight individuals with signs of metabolic syndrome: A randomized cross-over trial. *Clin. Nutr.* (2020) doi:10.1016/j.clnu.2019.01.012 LK - <http://bj7rx7bn7b.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=15321983&id=doi:10.1016%2Fj.clnu.2019.01.012&atitle=Arabinoxylan+oligosaccharides+and+polyunsaturated+fatty+acid+effects+on+gut+microbiota+and+metabolic+markers+in+overweight+individuals+with+signs+of+metabolic+syndrome%3A+A+randomized+cross-over+trial&stitle=Clin.+Nutr.&title=Clinical+Nutrition&volume=39&issue=1&spage=67&epage=79&aulast=Kj%C3%B8lb%C3%A6k&aufirst=Louise&aunit=L.&aufull=Kj%C3%B8lb%C3%A6k>
85. Ho, J. *et al.* Effect of Prebiotic on Microbiota, Intestinal Permeability, and Glycemic Control in Children with Type 1 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **104**, (2019).
86. Xie, X. *et al.* Effects of prebiotics on immunologic indicators and intestinal microbiota structure in perioperative colorectal cancer patients. *Nutrition* **61**, (2019).
87. Tandon, D. *et al.* A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response relationship study to investigate efficacy of fructo-oligosaccharides (FOS) on human gut microflora. *Sci. Rep.* **9**, (2019).

88. Liu, F. *et al.* Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in healthy young population. *Sci. Rep.* **7**, (2017).
89. Baxter, N. T. *et al.* Dynamics of human gut microbiota and short-chain fatty acids in response to dietary interventions with three fermentable fibers. *MBio* **10**, (2019).
90. Healey, G. *et al.* Habitual dietary fibre intake influences gut microbiota response to an inulin-type fructan prebiotic: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, human intervention study. *Br. J. Nutr.* **119**, (2018).
91. Apanavicius, C. J. *et al.* Fructan supplementation and infection affect food intake, fever, and epithelial sloughing from salmonella challenge in weanling puppies. *J. Nutr.* **137**, 1923–1930 (2007).
92. Gouveia, E. M. M. F. *et al.* Action of phosphorylated mannanoligosaccharides on immune and hematological responses and fecal consistency of dogs experimentally infected with enteropathogenic *Escherichia coli* strains. *Brazilian J. Microbiol.* **44**, 499–504 (2013).
93. Kanakupt, K., Vester Boler, B. M., Unsford, B. R. & Fahey, G. C. Effects of short-chain fructooligosaccharides and galactooligosaccharides, individually and in combination, on nutrient digestibility, fecal fermentative metabolite concentrations, and large bowel microbial ecology of healthy adults cats. *J. Anim. Sci.* **89**, 1376–1384 (2011).
94. Verbrugghe, A. *et al.* Oligofructose and inulin modulate glucose and amino acid metabolism through propionate production in normal-weight and obese cats. *Br. J. Nutr.* **102**, 694–702 (2009).
95. Correa-Matos, N. J. *et al.* Fermentable fiber reduces recovery time and improves intestinal function in piglets following *Salmonella typhimurium* infection. *J. Nutr.* **133**, 1845–1852 (2003).
96. Liu, P. *et al.* Effects of chito-oligosaccharide supplementation on the growth performance, nutrient digestibility, intestinal morphology, and fecal shedding of *Escherichia coli* and *Lactobacillus* in weaning pigs. *J. Anim. Sci.* **86**, (2008).
97. Che, T. M. *et al.* Mannan oligosaccharide improves immune responses and growth efficiency of nursery pigs experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J. Anim. Sci.* **89**, (2011).
98. Halas, V. & Nocht, I. Mannan oligosaccharides in nursery pig nutrition and their potential mode of action. *Animals* vol. 2 261–274 (2012).
99. Quigley, J. D., Drewry, J. J., Murray, L. M. & Ivey, S. J. Body Weight Gain, Feed Efficiency, and Fecal Scores of Dairy Calves in Response to Galactosyl-Lactose or Antibiotics in Milk Replacers. *J. Dairy Sci.* **80**, 1751–1754 (1997).
100. Ghosh, S. & Mehla, R. K. Influence of dietary supplementation of prebiotics (mannanoligosaccharide) on the performance of crossbred calves. *Trop. Anim. Health Prod.* **44**, (2012).
101. Roodposhti, P. M. & Dabiri, N. Effects of probiotic and prebiotic on average daily gain, fecal shedding of *Escherichia coli*, and immune system status in newborn female calves. *Asian-Australasian J. Anim. Sci.*

- 25**, 1255–1261 (2012).
102. Baines, D. & Erb, S. Characterization of Shiga toxin - producing *Escherichia coli* infections in beef feeder calves and the effectiveness of a prebiotic in alleviating Shiga toxin - Producing *Escherichia coli* infections. *Ir. Vet. J.* **66**, (2013).
 103. Ortiz, L. T., Rodríguez, M. L., Alzueta, C., Rebolé, A. & Treviño, J. Effect of inulin on growth performance, intestinal tract sizes, mineral retention and tibial bone mineralisation in broiler chickens. *Br. Poult. Sci.* **50**, 325–332 (2009).
 104. Sohail, M. U. *et al.* Effect of supplementation of prebiotic mannan-oligosaccharides and probiotic mixture on growth performance of broilers subjected to chronic heat stress. *Poult. Sci.* **91**, 2235–2240 (2012).
 105. Shanmugasundaram, R., Sifri, M. & Selvaraj, R. K. Effect of yeast cell product supplementation on broiler cecal microflora species and immune responses during an experimental coccidial infection. *Poult. Sci.* **92**, (2013).
 106. Cho, J. H. & Kim, I. H. Effects of lactulose supplementation on performance, blood profiles, excreta microbial shedding of *Lactobacillus* and *Escherichia coli*, relative organ weight and excreta noxious gas contents in broilers. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)* **98**, 424–430 (2014).
 107. Roto, S. M., Kwon, Y. M. & Ricke, S. C. Applications of In Ovo technique for the optimal development of the gastrointestinal tract and the potential influence on the establishment of its microbiome in poultry. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 3 (2016).
 108. Pruszyńska-Oszmalek, E. *et al.* In ovo injection of prebiotics and synbiotics affects the digestive potency of the pancreas in growing chickens. *Poult. Sci.* **94**, 1909–1916 (2015).
 109. Bednarczyk, M. *et al.* Influence of different prebiotics and mode of their administration on broiler chicken performance. *Animal* **10**, 1271–1279 (2016).
 110. Li, P. *et al.* Dietary supplementation of short-chain fructooligosaccharides influences gastrointestinal microbiota composition and immunity characteristics of pacific white shrimp, *Litopenaeus vannamei*, cultured in a recirculating system. *J. Nutr.* **137**, 2763–2768 (2007).
 111. Hoseinifar, S. H., Khalili, M., Khoshbavar Rostami, H. & Esteban, M. Á. Dietary galactooligosaccharide affects intestinal microbiota, stress resistance, and performance of Caspian roach (*Rutilus rutilus*) fry. *Fish Shellfish Immunol.* **35**, 1416–1420 (2013).
 112. Hoseinifar, S. H., Soleimani, N. & Ringø, E. Effects of dietary fructooligosaccharide supplementation on the growth performance, haemato-immunological parameters, gut microbiota and stress resistance of common carp (*Cyprinus carpio*) fry. *Br. J. Nutr.* **112**, 1296–1302 (2014).
 113. Morgan, L. M., Coverdale, J. A., Froetschel, M. A. & Yoon, I. Effect of Yeast Culture Supplementation on Digestibility of Varying Forage Quality in Mature Horses. *J. Equine Vet. Sci.* **27**, 260–265 (2007).
 114. Respondek, F., Goachet, A. G. & Julliand, V. Effects of dietary short-chain fructooligosaccharides on the intestinal microflora of horses subjected to

- a sudden change in diet. *J. Anim. Sci.* **86**, 316–323 (2008).
115. Respondek, F., Myers, K., Smith, T. L., Wagner, A. & Geor, R. J. Dietary supplementation with short-chain fructo-oligosaccharides improves insulin sensitivity in obese horses. *J. Anim. Sci.* **89**, 77–83 (2011).

FORÇA-TAREFA ALIMENTOS FUNCIONAIS - 2021:

Compostos bioativos e alimentos e ingredientes com propriedades funcionais e/ou de saúde.

Histórico e Justificativa

O avanço dos conhecimentos mostrando a relação entre a alimentação e a saúde/doença, os custos da saúde pública e o interesse da indústria em suprir o aumento da demanda dos consumidores por alimentos cada vez mais saudáveis, tem gerado novos produtos cujas funções pretendem ir além do conhecido papel nutricional e sensorial dos alimentos. Pesquisas têm sido realizadas visando estabelecer bases científicas para a comprovação das alegações das propriedades funcionais e/ou de saúde dos alimentos e ingredientes.

A FT Funcionais foi criada em 1999, quando, juntamente com o Ministério da Saúde, promoveu o I Seminário Internacional sobre Alimentos Funcionais, em São Paulo, SP. Integra o comitê de Nutrição do ILSI Brasil.

Objetivos

- Promover o melhor entendimento de assuntos relacionados aos compostos bioativos e às alegações de propriedades funcionais e/ou de saúde.
- Colaborar com os órgãos governamentais, levando informação científica que sirva de base para a elaboração/ revisão de regulamentação de compostos bioativos e alegações de propriedades funcionais e/ou de saúde.
- Levar conhecimento científico atual e de boa qualidade a profissionais da área de alimentação e nutrição
- Estimular a pesquisa e identificar pesquisadores na área.

Coordenação Científica:

Franco Maria Lajolo (FCF-USP)

Coordenação:

Barbara Emo Peters

Empresas Mantenedoras

Abbott
Amway
IFF
Yakult