

GALACTOOLIGOSSACARÍDEOS: EXISTEM EFEITOS NA MICROBIOTA HUMANA?

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

¹ Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra do Instituto Politécnico de Coimbra, Rua 5 de Outubro - S. Martinho do Bispo, Apartado 7006, 3046-854 Coimbra, Portugal

*Endereço para correspondência:

Francisca Costa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra do Instituto Politécnico de Coimbra, Rua 5 de Outubro - S. Martinho do Bispo, Apartado 7006, 3046-854 Coimbra, Portugal
franciscaribeirocosta@gmail.com

Histórico do artigo:

Received a 15 de julho de 2022
Accepted a 30 de dezembro de 2022

Francisca Costa¹  ; Ana Brito¹  ; Mariana Pereira¹  ; Matilde Martins¹  ; Ana Lúcia Baltazar¹ 

RESUMO

Galactooligosacarídeos são denominados “prebióticos”, uma vez que são hidratos de carbono não digeríveis que conferem diversos benefícios para a saúde do hospedeiro, entre eles, a modulação da microbiota intestinal. Podem ser ingeridos naturalmente pelo consumo de alimentos que os contém na sua composição, pelo consumo de alimentos enriquecidos nos mesmos ou por meio de suplementação. Foi efetuada uma revisão de literatura, com pesquisa nas bases de dados Pubmed, Google Académico e Science Direct, com as palavras-chave “galacto-oligosaccharides” AND “effects” AND “microbiota” AND “health”, entre 2017 e 2022, com o objetivo de compreender de que forma a ingestão de Galactooligosacarídeos pode influenciar a microbiota intestinal humana. Os resultados da maioria dos artigos evidenciaram correlação positiva entre o consumo de Galactooligosacarídeos, quer proveniente da alimentação, ou suplementação, com a modulação benéfica da microbiota intestinal, aumentando o número de bactérias benéficas e reduzindo as prejudiciais, em qualquer faixa etária. Assim, a adoção de uma dieta enriquecida em Galactooligosacarídeos poderá ser uma estratégia eficaz em situações de disbiose, atuando de forma preventiva e benéfica na melhoria da microbiota intestinal.

PALAVRAS-CHAVE

Efeitos, Galactooligosacarídeos, Microbiota, Saúde

ABSTRACT

Galactooligosaccharides are called “prebiotics”, since they are non-digestible carbohydrates that confer several benefits to the health of the host, including the modulation of the intestinal microbiota. They can be ingested naturally by consuming foods that contain them in their composition, by consuming foods enriched in them or through supplementation. A literature review was carried out, with a search in the Pubmed, Google Scholar and Science Direct databases, with the keywords “galacto-oligosaccharides” AND “effects” AND “microbiota” AND “health”, between 2017 and 2022, with the aim of understanding how the ingestion of Galactooligosaccharides can influence the human intestinal microbiota. The results of most articles showed a positive correlation between the consumption of Galactooligosaccharides, whether from food or supplementation, with the beneficial modulation of the intestinal microbiota, increasing the number of beneficial bacteria and reducing the harmful ones, in any age group. Thus, the adoption of a diet enriched in Galactooligosaccharides could be an effective strategy in situations of dysbiosis, acting in a preventive and beneficial way in the improvement of the intestinal microbiota.

KEYWORDS

Effects, Galacto-oligosaccharides, Microbiota, Health

INTRODUÇÃO

A composição da microbiota intestinal é afetada por diversos fatores, nomeadamente, pelo genótipo individual, pH intestinal, dieta, peristaltismo, estado nutricional e idade (1, 2). Os componentes físicos, químicos, imunológicos e até microbianos, são estritamente necessários para que o intestino faça frente a ambientes internos e externos distintos (3). A disbiose intestinal, isto é, a perturbação temporária ou permanente da homeostase da microbiota, promove um estado inflamatório basal, aumentando desta forma a suscetibilidade a infecções virais e bacterianas e a doenças, como a obesidade, disfunção metabólica,

distúrbios do sistema imunológico e doença do intestino irritável (2, 4-6).

Uma abordagem para modular positivamente a microbiota intestinal é através da administração de substratos que podem ser utilizados seletivamente pelas bactérias promotoras da saúde, conduzindo ao seu crescimento e à produção de metabolitos desejáveis (1, 7).

Devido à associação entre a microbiota intestinal, a fisiologia humana e o risco de doença, tem-se tentado caracterizar a identidade e a abundância relativa dos membros do habitat intestinal, bem como determinar de que forma se pode regular a microbiota e as suas relações com o hospedeiro (1, 4, 8).

Os Galactooligossacarídeos (GOS), os fruto-oligossacarídeos (FOS) e a inulina, são atualmente considerados os prebióticos mais aceites e estudados (6-11). São denominados “prebióticos”, uma vez que são hidratos de carbono não digeríveis que conferem benefícios à saúde do hospedeiro ao estimularem seletivamente o crescimento e/ou a atividade de membros específicos da microbiota intestinal, dificultando a proliferação de bactérias patogénicas (2, 4, 6, 8-16).

Quanto à sua estrutura, os prebióticos são oligossacarídeos funcionais de cadeia curta, compostos por polímeros de galactose com um monômero terminal de glicose. Podem ser ingeridos naturalmente pelo consumo de alimentos que os contém na sua composição, principalmente hortofrutícolas, pelo consumo de alimentos enriquecidos nos mesmos ou por meio de suplementação, por exemplo, em laticínios, fórmulas infantis e pão (14, 17, 18).

Os β -GOS, são GOS que possuem glicose terminal β -ligada e são produzidos a partir da lactose usando β -galactosidases como substrato para catalisar as reações de transgalactosilação (8, 9, 17). Estes glicosídeos ligados a β são resistentes à digestão por enzimas secretadas no intestino delgado, de modo a atingirem o cólon intactos, tornando-se só aí disponíveis para que os membros da microbiota sejam capazes de os metabolizar (5, 9, 18-20). No cólon, os GOS podem ser fermentados por bifidobactérias e lactobacilos, o que estimula ainda mais o seu desenvolvimento, crescimento e atividade, sendo por isso comumente conhecidos como “fator *bifidus*” (9, 14, 18, 20, 21).

A estimulação do crescimento de bactérias benéficas, influencia o metabolismo através de imunomodulação por meio do aumento de imunoglobulinas específicas intestinais e interleucinas imunorreguladoras, por redução de interleucinas pró-inflamatórias e pela produção de acetato, propionato, butirato e lactato de ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), que reduzem o pH luminal e que são libertados na circulação sanguínea, afetando não só o trato gastrointestinal, mas também outros órgãos (4, 6, 14, 21). Os SCFAs modulam a saúde do hospedeiro e a atividade microbiana no intestino (16).

Neste sentido, os prebióticos representam uma das substâncias mais utilizadas para manter a microbiota saudável ou restabelecer o seu equilíbrio, em caso de disbiose (2, 4).

Para além disso, o uso de GOS é justificado pela sua capacidade de promover a função probiótica, prevenir o crescimento de microrganismos patogénicos, aumentar a absorção de minerais e proteger a barreira intestinal. Pode ainda atenuar as respostas pró-inflamatórias de citocinas induzidas e também tem efeitos anti-inflamatórios, de anti-envelhecimento e anticancerígenos. Por fim, estudos em humanos mostraram que os GOS aumentaram significativamente a fagocitose, atividade de células NK e IL-10 anti-inflamatória em idosos saudáveis (3, 5, 8, 14, 17, 20, 22). A comprovada segurança e versatilidade tecnológica dos GOS, tornam-nos adequados para diversas aplicações em alimentos, embora até agora tenham sido usados principalmente em fórmulas infantis, pela sua semelhança com os oligossacarídeos presentes no leite humano (5, 8).

O facto das preparações de GOS serem estáveis em condições ácidas e a sua composição permanecer inalterada, mesmo após exposição a altas temperaturas, bem como os seus efeitos fisiológicos relatados, atraíram interesse significativo da indústria alimentar para o desenvolvimento de uma variedade de novos alimentos funcionais, ou seja que, quando consumidos regularmente dentro de uma dieta diversificada, têm efeitos positivos na saúde para além da nutrição básica, como por exemplo, produtos de panificação, evitando o seu ressecamento excessivo e proporcionando um melhor sabor e textura. Ainda o baixo impacto no sabor, tornam os GOS adequados para incorporação em bebidas, como sumos de frutas e refrigerantes e

para potencial aplicação em produtos lácteos (8).

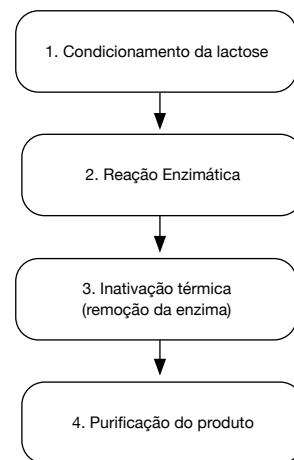
Em estudos de intervenção humana e animal, os prebióticos têm conferido amplos benefícios aos processos neurobiológicos, imunológicos, metabólicos e comportamentais (23).

Produção de GOS

O processo de produção de GOS consiste nas etapas indicadas na Figura 1.

Figura 1

Processo de produção de Galactooligossacarídeos (8)



A preparação do material de partida depende muito do substrato selecionado para a reação de biossíntese GOS específica (por exemplo, lactose ou soro de leite de qualidade alimentar). Consiste no ajuste de pH e temperatura e dissolução da lactose com base nas condições de reação, todas predominantemente ditadas pela enzima selecionada para a síntese de GOS. Juntamente com as condições de reação, determinam a composição e as estruturas da mistura de oligossacarídeos correspondente (8).

A alta concentração inicial de lactose facilita a síntese de GOS, portanto, uma concentração de substrato saturante é comumente usada. O produto da reação obtido a partir da transgalactosilação da lactose consiste numa mistura de GOS de cadeia e de comprimento variável, mas também contém monossacarídeos (galactose e glicose), vários dissacarídeos (em particular lactose), minerais e enzimas. Para fins de comercialização, uma etapa de purificação pode ser necessária para obter uma maior pureza de GOS. A remoção de cor e proteína (enzima), pode ser realizada por adsorção usando carvão ativado. Iões e sais podem ser removidos com ácidos fracos e resinas básicas. Finalmente, a remoção de galactose, glicose e lactose pode ser alcançada por fermentação seletiva com levedura (embora isso possa resultar na perda parcial do produto final GOS), cromatografia, carvão ativado e/ou nanofiltração. O produto final pode então ser convertido em xarope por concentração e, se necessário, pode ser posteriormente convertido em pó por secagem por pulverização (8).

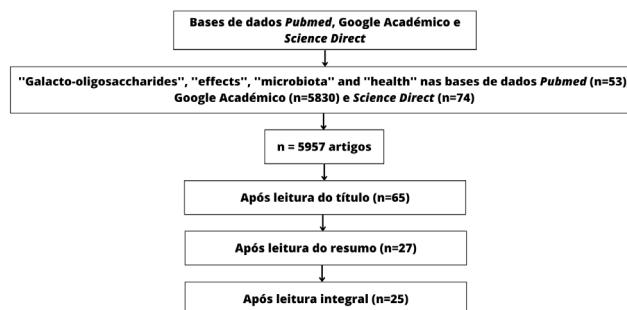
METODOLOGIA

Para a execução do presente artigo foram utilizadas as bases de dados *Pubmed*, *Google Académico* e *Science Direct* para pesquisa bibliográfica, utilizando as palavras-chave “galacto-oligosaccharides” AND “effects” AND “microbiota” AND “health”. Para a escolha dos artigos, foram tidos em consideração critérios como a data de publicação, o livre acesso ao artigo, o idioma e a adequabilidade ao tema. A pesquisa e a revisão bibliográfica realizaram-se durante

os meses de abril e maio de 2022, respetivamente. Não foram selecionados artigos publicados antes de 2017 e em idiomas que não inglês e português. Na Figura 2 encontra-se esquematizada sob a forma de fluxograma, o processo de seleção dos artigos utilizados.

Figura 2

Fluxograma de seleção dos artigos utilizados



OBJETIVOS

O presente artigo tem como objetivo compreender de que forma a ingestão de GOS pode influenciar a microbiota intestinal humana.

RESULTADOS

O intestino é o principal órgão envolvido na digestão, absorção e transporte de nutrientes. Desta forma, é importante que a estrutura da mucosa deste órgão se mantenha saudável para que a função fisiológica, digestiva e desenvolvimento geral do corpo para que funcione corretamente (2).

Por esta razão, a microbiota assume uma relação direta com o estado de saúde-doença dos indivíduos, influenciando diversas patologias, tais como, obstipação, SII, doença de Chron, colite ulcerosa, autismo, depressão e ansiedade. De forma a promover uma microbiota mais saudável, surgem estudos sobre o efeito da suplementação de prébióticos, neste caso, os galacto-oligossacarídeos.

Os resultados verificados em adultos, lactentes e adolescentes e na população idosa são apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3, respetivamente.

Tabela 1

Resultados nos adultos

POPULAÇÃO	DOSE	IMPACTO NA SAÚDE	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
Adultos auto-relatados com prisão de ventre com ≥ 35 anos	11 g de GOS	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da frequência de evacuações Aumento de <i>Bifidobacterium</i> fecal Aumento significativo de <i>Anaerostipes hadrus</i> 	(Schoemaker <i>et al.</i> , 2022)
Adultos saudáveis obstipados	DSG 5 g d-1	<ul style="list-style-type: none"> Promoção da proliferação de bifidobactérias e lactobacilos Inibição do crescimento de <i>Clostridium perfringens</i> 	(Li <i>et al.</i> , 2017)
Adultos saudáveis	1,5 a 10 g/dia	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do nível fecal de <i>Bifidobacterium</i> 	(Yang <i>et al.</i> , 2020)
Intolerantes à lactose	-	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de <i>Bifidobacterium</i> sp. de <i>Faecalibacterium e Lactobacillus</i> (fermentadores de lactose) 	(Yang <i>et al.</i> , 2020)
Indivíduos intolerantes à lactose	5 g/dia	<ul style="list-style-type: none"> Mudança definitiva no microbioma fecal Aumento da abundância de bactérias metabolizadoras de lactose 	(Azcarate-Peril <i>et al.</i> , 2017)
Adultos do sexo feminino com níveis de ansiedade elevados	Suplementação de GOS	<ul style="list-style-type: none"> Influência ansiolítica no bem-estar emocional complementada por mudanças na composição da microbiota intestinal: aumento da abundância de <i>Bifidobacterium</i> 	(Johnstone <i>et al.</i> , 2021)

GOS: Galactooligossacarídeos
DSG: *Deshipul stachyose granules*

Tabela 2

Resultados nos lactentes e adolescentes

POPULAÇÃO	DOSE	IMPACTO NA SAÚDE	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
Bebés	4 g de GOS/L	<ul style="list-style-type: none"> Aumento na abundância da microbiota benéfica, <i>Lactobacillus</i> e redução do <i>Clostridium</i> 	(Yang <i>et al.</i> , 2020)
Adolescentes (10-13 anos)	5 ou 10 g/dia de GOS	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de <i>Bifidobacterium</i> sp. 	(Yang <i>et al.</i> , 2020)
Bebés com 4 meses de idade	Fórmula para lactentes suplementada com GOS	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da abundância de bifidobactérias 	(Logtenberg <i>et al.</i> , 2021)
Bebés de 0-2 meses de idade	Fórmula suplementada com GOS	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da abundância de Bifidobactérias indígenas na microbiota fecal Crescimento de bactérias benéficas, como bifidobactérias e lactobacilos 	(Logtenberg <i>et al.</i> , 2021)
Lactentes	Fórmulas lácteas enriquecidas com GOS	<ul style="list-style-type: none"> Redução de <i>Clostridium</i>; Redução cólicas e alteração da consistência das fezes Proteção dos bebés contra episódios infeciosos 	(Ambrogi <i>et al.</i> , 2021)

GOS: Galactooligossacarídeos

Tabela 3

Resultados na população idosa

POPULAÇÃO	DOSE	IMPACTO NA SAÚDE	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
População mais de 60 anos	B-GOS (1,063g)	<ul style="list-style-type: none"> Efeitos positivos sobre bactérias benéficas em detrimento de bactérias potencialmente negativas Aumento da fermentação sacarolítica e modulação de marcadores de imunidade sob condições de alto teor de gordura 	(Liu <i>et al.</i> , 2017)
40 voluntários humanos idosos	5,5 g/dβ-GOS uma semana	<ul style="list-style-type: none"> Aumento significativo da abundância de bifidobactérias 	(Wilson & Whelan, 2017)
Pessoas idosas	9 g de GOS	<ul style="list-style-type: none"> Alívio da obstipação 	(Schoemaker <i>et al.</i> , 2022)
Idosos saudáveis (65-80 anos)	5,5 g/dia durante 10 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de <i>Bifidobacterium</i> e <i>Bacteroides</i> 	(Yang <i>et al.</i> , 2020)

GOS: Galactooligossacarídeos

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Efeito da Ingestão de Galactooligossacarídeos na População Adulta

Ingestão de GOS e Saúde Intestinal

Em pacientes obstruídos foi observado que a microbiota apresenta uma diminuição de bactérias benéficas e um aumento de bactérias potencialmente patogénicas (10, 12). As novas abordagens terapêuticas contra a obstrução baseiam-se na modulação da microbiota intestinal de modo a influenciar o peristaltismo do cólon (10).

Schoemaker *et al.*, 2022 no seu estudo clínico randomizado verificaram que 11 g de GOS aumentaram a frequência das fezes em indivíduos com baixa frequência de defecação e em adultos auto-relatados com obstrução. Foi ainda observado que 11 g de GOS aumentaram a abundância de *Bifidobacterium* fecal e de *Anaerostipes hadrus* (12). Os resultados do estudo realizado por Li *et al.*, 2017 demonstram que os grânulos de estreptozose de Deshipu (uma preparação comercial de α-galacto-oligossacarídeos), na dosagem de 5 g d-1, aumentaram significativamente a frequência de defecação, alteraram a consistência das fezes, elevaram o número de bifidobactérias e lactobacilos e reduziram a concentração de *Clostridium perfringens*, em adultos saudáveis e obstruídos (10).

Num estudo de revisão realizado por Yang *et al.*, 2020 foi observado que a administração de 1,5 a 10 g/dia até 12 semanas de GOS em estudos realizados em adultos saudáveis, aumentou o nível fecal de *Bifidobacterium* (1).

Efeito da Ingestão de GOS na Intolerância à Lactose

A administração de GOS poderá ser uma estratégia interessante para indivíduos intolerantes à lactose, uma vez que originou alterações na composição da microbiota intestinal, nomeadamente um aumento na abundância relativa de bactérias metabolizadoras de lactose, como *Bifidobacterium* sp., *Faecalibacterium* e *Lactobacillus*, nomeadamente no estudo realizado por Whisner *et al.*, 2013 (1, 18).

Num ensaio clínico realizado por Azcarate-Peril *et al.*, 2017 foi demonstrado que uma alimentação diária com 5 g de GOS de alta pureza (> 95% GOS) pode melhorar os sintomas de indivíduos intolerantes à lactose, atingindo mesmo a tolerância na maioria (18).

Efeito da Ingestão de GOS no Eixo Intestino-microbiota-cérebro

Em adultos, a microbiota intestinal tem sido relacionada ao autismo e sintomas de ansiedade e depressão. Deste modo, a suplementação prébiótica é vista como uma ferramenta potencial para melhorar a sintomatologia em doenças físicas e mentais (16).

Um estudo duplo-cego, realizado por Johnstone *et al.*, 2021, em mulheres saudáveis dos 18-25 anos e controlado por placebo, demonstrou que a suplementação de GOS durante quatro semanas originou influência ansiolítica no bem-estar emocional, complementada por mudanças na composição da microbiota intestinal com aumento da abundância de *Bifidobacterium*. Uma vez que as intervenções nutricionais demonstraram fortalecer o eixo intestino-microbiota-cérebro, modificar a microbiota com ingestão de prébióticos, melhoraria a função cerebral e poderia ajudar a reduzir as respostas ao stress e os sintomas de ansiedade e depressão (16).

Efeito da Ingestão de GOS na População Lactente e Adolescente

Relativamente aos lactentes, sabemos que a microbiota intestinal é influenciada por diversos fatores, entre os quais o tipo de parto, tipo de alimentação (amamentação versus fórmula) e estilo de vida da mãe.

Bebés nascidos por via vaginal e amamentados possuem uma maior

abundância de bifidobactérias. Assim, como forma de se aproximar à composição do leite materno e como alternativa ao mesmo, surgiram fórmulas infantis enriquecidas com GOS, não comprometendo a sua segurança e estabilidade e beneficiando a microbiota dos lactentes alimentados com as mesmas (1, 8).

Deste modo, os resultados de um estudo de revisão realizado por Yang *et al.*, 2020 sugerem que os bebés alimentados com fórmula infantil contendo 4 g de GOS/L tiveram um aumento na abundância de *Lactobacillus* e uma redução da abundância de *Clostridium* (1). Em concordância, vários estudos em lactentes demonstraram que as fórmulas lácteas enriquecidas com GOS promoveram o crescimento de bactérias benéficas, como bifidobactérias e lactobacilos, enquanto reduziam a abundância de *Clostridium*, protegendo os bebés contra episódios infeciosos. Além disso, a frequência das cólicas diminuiu e a consistência das fezes sofreu alterações, tornando-se mais macias (8, 22).

Ainda na revisão anteriormente mencionada, observou-se que no estudo realizado por Whisner *et al.*, 2013 em adolescentes dos dez aos treze anos, a suplementação de 5 ou 10 g/dia de GOS, durante três semanas aumentou a abundância de *Bifidobacterium* (1).

Efeito da Ingestão de GOS na População Idosa

Em relação à população idosa, sabe-se que o envelhecimento da microbiota intestinal leva a uma diversidade bacteriana alterada, com diminuição na abundância de bactérias benéficas (5). Com o envelhecimento natural do organismo, surgem também alterações imunológicas que resultam do processo de deterioração gradual do sistema imunológico, como a alteração do equilíbrio entre citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias favorecendo a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, juntamente com diminuição da fagocitose e células NK, atividade celular que afeta diretamente a permeabilidade intestinal e promove um aumento do estado inflamatório (5, 25). Tendo em conta estas alterações, a população idosa é caracterizada como tendo a fermentação sacarolítica diminuída e a fermentação proteolítica aumentada (25).

O facto de a idade ser um fator decisivo na atuação dos prébióticos no microbioma e na expressão das células epiteliais intestinais, foi demonstrado em estudos nos quais o GOS afetou a expressão intestinal de maneira diferente em camundongos jovens em comparação com camundongos velhos (5).

Liu *et al.*, 2017 observou, num estudo numa população com idade superior a 60 anos e sob condições de alto teor de gordura, com uma dose de 1,063 g de β-GOS, um impacto positivo no cólon envelhecido, existindo uma maior quantidade de bactérias benéficas em detrimento de bactérias potencialmente negativas, aumentando a fermentação sacarolítica e modulando a imunidade (25).

No estudo de Yang *et al.*, 2020 é ainda mencionado que a administração de 5,5 g de GOS/dia durante dez semanas em voluntários idosos saudáveis com idades entre os 65 e os 80 anos, aumentou a abundância de *Bifidobacterium* e *Bacteroides* (1).

Ainda num estudo de Wilson & Whelan, 2017 com quarenta voluntários idosos, observou-se que uma suplementação de 5,5 g/d β-GOS provocou um aumento significativo de bactérias benéficas, como as bifidobactérias, sem aumentar outras bactérias negativas para a microbiota (6).

Schoemaker *et al.*, 2022 no seu estudo clínico randomizado em idosos que uma dose diária de 9 g de GOS, reportou de igual modo um alívio da obstrução (12).

ANÁLISE CRÍTICA

A dieta pode ter um grande impacto na composição da microbiota humana, tanto a curto, quanto a longo prazo, o que deve abrir novas possibilidades de manipulação da saúde por via da mesma (8).

Nesse âmbito, sabe-se que os prebióticos exercem uma influência notável na melhoria da qualidade da vida humana, fornecendo substrato e promovendo o crescimento de bactérias sacarolíticas específicas que produzem metabolitos benéficos para a saúde intestinal (7, 21). Os prebióticos, nomeadamente os GOS, parecem ser seguros e benéficos para a saúde, apresentando vantagens relativamente à sua produção e armazenamento, podendo ser, desta forma, utilizados como substituto ou em associação com probióticos (21).

A capacidade de normalizar a composição da microbiota intestinal por substâncias dietéticas prebióticas é um procedimento apelativo no controlo e cura de algumas doenças em todas as faixas etárias (8, 21).

Não obstante, são necessários mais estudos de intervenção dietética bem definidos que utilizem uma gama diversificada de indivíduos para entender melhor a variabilidade intra e interindividual entre estes e as suas microbiotas e de que forma respondem a padrões alimentares e componentes alimentares diferentes e específicos.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores reportou conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

AB, FC, MM, MP: Contribuíram igualmente para a elaboração do artigo, nomeadamente na definição de tema e execução da pesquisa bibliográfica, na leitura e seleção da bibliografia obtida e na escrita do manuscrito; ALB: Acompanhou a realização do artigo e realizou a revisão crítica e científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutr* 2020, Vol 12, Page 381 [Internet]. 2020 Jan 31 [cited 2022 Jun 17];12(2):381. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/381/htm>.
2. Cheng W, Lu J, Li B, Lin W, Zhang Z, Wei X, et al. Effect of functional oligosaccharides and ordinary dietary fiber on intestinal microbiota diversity. *Front Microbiol*. 2017 Sep 20;8(SEP):1750.
3. Wang G, Wang H, Jin Y, Xiao Z, Umar Yaqoob M, Lin Y, et al. Galactooligosaccharides as a protective agent for intestinal barrier and its regulatory functions for intestinal microbiota. *Food Res Int*. 2022 May 1;155:111003.
4. Farias D de P, de Araújo FF, Neri-Numa IA, Pastore GM. Prebiotics: Trends in food, health and technological applications. *Trends Food Sci Technol*. 2019 Nov 1;93:23–35.
5. Arnold JW, Roach J, Fabela S, Moorfield E, Ding S, Blue E, et al. The pleiotropic effects of prebiotic galacto-oligosaccharides on the aging gut. *Microbiome* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 17];9(1):1–19. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-020-00980-0>.
6. Wilson B, Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Jun 17];32:64–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgh.13700>.
7. Lordan C, Thapa D, Paul Ross R, Cotter PD. Gut Microbes Potential for enriching next-generation health-promoting gut bacteria through prebiotics and other dietary components. *Front Microbiol*. 2019 [cited 2022 Jun 17]; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=kgmi20>.
8. Ambrogi V, Bottacini F, Cao L, Kuipers B, Schoterman M, van Sinderen D. Galacto-oligosaccharides as infant prebiotics: production, application, bioactive activities and future perspectives. <https://doi.org/101080/1040839820211953437> [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 17]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2021.1953437>.
9. Fuhren J, Schwalbe M, Boekhorst J, Rösch C, Schols HA, Kleerebezem M. Dietary calcium phosphate strongly impacts gut microbiome changes elicited by inulin and galacto-oligosaccharides consumption. *Microbiome* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 17];9(1):1–17. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-021-01148-0>.
10. Li T, Lu X, Yang X. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of stachyose-enriched α -galacto-oligosaccharides on gut microbiota and bowel function in humans. *Food Funct* [Internet]. 2017 Jan 26 [cited 2022 Jun 17];8(1):262–9. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2017/fo/c6fo01290f>.
11. Wilson B, Eyice Ö, Koumoutsos I, Lomer MC, Irving PM, Lindsay JO, et al. Prebiotic Galactooligosaccharide Supplementation in Adults with Ulcerative Colitis: Exploring the Impact on Peripheral Blood Gene Expression, Gut Microbiota, and Clinical Symptoms. *Nutr* 2021, Vol 13, Page 3598 [Internet]. 2021 Oct 14 [cited 2022 Jun 17];13(10):3598. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3598/htm>.
12. Schoemaker MH, Hageman JHJ, Ten Haaf D, Hartog A, Scholtens PAMJ, Boekhorst J, et al. Prebiotic Galacto-Oligosaccharides Impact Stool Frequency and Fecal Microbiota in Self-Reported Constipated Adults: A Randomized Clinical Trial. *Nutr* 2022, Vol 14, Page 309 [Internet]. 2022 Jan 12 [cited 2022 Jun 17];14(2):309. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/2/309/htm>.
13. Chen JH, Wang Y, Pan J, Lu LW, Yu J, Liu B, et al. Prebiotic Oligosaccharides Enhance Iron Absorption Via Modulation of Protein Expression and Gut Microbiota in a Dose-Response Manner in Iron-Deficient Growing Rats. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Jun 17];66(10):2101064. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mnfr.202101064>.
14. Mortaz E, Nomani M, Adcock I, Folkerts G, Garssen J. Galactooligosaccharides and 2'-fucosyllactose can directly suppress growth of specific pathogenic microbes and affect phagocytosis of neutrophils. *Nutrition*. 2022 Apr 1;96:111601.
15. Gao R, Tian S, Wang J, Zhu W. Galacto-oligosaccharides improve barrier function and relieve colonic inflammation via modulating mucosa-associated microbiota composition in lipopolysaccharides-challenged piglets. *J Anim Sci Biotechnol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 17];12(1):1–16. Available from: <https://jasbsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40104-021-00612-z>.
16. Johnstone N, Milesi C, Burn O, van den Bogert B, Nauta A, Hart K, et al. Anxiolytic effects of a galacto-oligosaccharides prebiotic in healthy females (18–25 years) with corresponding changes in gut bacterial composition. *Sci Reports* 2021 11 [Internet]. 2021 Apr 15 [cited 2022 Jun 17];11(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-87865-w>.
17. Park HR, Eom DH, Kim JH, Shin JC, Shin MS, Shin KS. Composition analysis and oral administered effects on dextran sulfate sodium-induced colitis of galactooligosaccharides bioconverted by *Bacillus circulans*. *Carbohydr Polym*. 2021 Oct 15;270:118389.
18. Azcarate-Peril MA, Ritter AJ, Savaiano D, Monteagudo-Mera A, Anderson C, Magness ST, et al. Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jan 17;114(3):E367–75.
19. Arnold JW, Whittington HD, Dagher SF, Roach J, Azcarate-Peril MA, Bruno-Barcena JM. Safety and Modulatory Effects of Humanized Galacto-Oligosaccharides on the Gut Microbiome. *Front Nutr*. 2021 Apr 7;8:142.
20. Chu H, Tao X, Sun Z, Hao W, Wei X. Galactooligosaccharides protects against DSS-induced murine colitis through regulating intestinal flora and inhibiting NF- κ B pathway. *Life Sci*. 2020 Feb 1;242:117220.
21. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods* 2019, Vol 8, Page 92 [Internet]. 2019 Mar 9 [cited 2022 Jun 17];8(3):92. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-8158/8/3/92/htm>.
22. Logtenberg MJ, Akkerman R, Hobé RG, Donners KMH, Van Leeuwen SS, Hermes GDA, et al. Structure-Specific Fermentation of Galacto-Oligosaccharides, Isomaltol-Oligosaccharides and Isomaltol/Maltol-Polysaccharides by Infant Fecal Microbiota and

Impact on Dendritic Cell Cytokine Responses. Mol Nutr Food Res [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Jun 17];65(16):2001077. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mnfr.202001077>.

23. Johnstone N, Dart S, Knytl P, Nauta A, Hart K, Kadosh KC. Nutrient Intake and Gut Microbial Genera Changes after a 4-Week Placebo Controlled Galacto-Oligosaccharides Intervention in Young Females. Nutr 2021, Vol 13, Page 4384 [Internet]. 2021 Dec 8 [cited 2022 Jun 17];13(12):4384. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/12/4384/htm>.

24. Brosseau C, Selle A, Duval A, Misme-Aucouturier B, Chesneau M, Brouard S, et al. Prebiotic Supplementation During Pregnancy Modifies the Gut Microbiota and Increases Metabolites in Amniotic Fluid, Driving a Tolerogenic Environment In Utero. Front Immunol. 2021 Jul 14;12:2857.

25. Liu Y, Gibson GR, Walton GE. A three-stage continuous culture approach to study the impact of probiotics, prebiotics and fat intake on faecal microbiota relevant to an over 60 s population. J Funct Foods. 2017 May 1;32:238–47.