

## Revisão

# Galacto-oligossacarídeos (GOS) e seus efeitos prebióticos e bifidogênicos

Review

*Galactooligosaccharides (GOS) and their prebiotic and bifidogenic effects*

### Autores | Authors

#### André Rosa MARTINS

Universidade Federal do Rio Grande  
(FURG)  
Escola de Química e Alimentos  
e-mail: andre\_rosa\_martins@hotmail.com

#### ✉ Carlos André Veiga BURKERT

Universidade Federal do Rio Grande  
(FURG)  
Escola de Química e Alimentos  
Programa de Pós-Graduação em  
Engenharia e Ciência de Alimentos  
Rua Engenheiro Alfredo Huch, 475  
CEP: 96201-900  
Rio Grande/RS - Brasil  
e-mail: burkert@vetorial.net

✉ Autor Correspondente | Corresponding Author

Recebido | Received: 18/11/2008  
Aprovado | Approved: 03/06/2009

### Resumo

Esse artigo busca revisar a formação dos galacto-oligossacarídeos (GOS) a partir da transgalactosilação através da ação de  $\beta$ -galactosidase sobre a lactose, apontando a importância dos oligossacarídeos assim obtidos como fibras, seus efeitos prebióticos no trato gastrointestinal e sua ação bifidogênica junto ao metabolismo de algumas espécies de bactérias. A associação dos efeitos positivos do consumo dessas fibras junto à microbiota intestinal humana e sua influência junto ao metabolismo e ao crescimento de bifidobactérias, e a consequente inibição de bactérias patogênicas, é apontada como a nova fronteira para desenvolvimento de produtos lácteos funcionais. Os efeitos benéficos ao trato gastrointestinal vão desde a modulação do sistema imune através das propriedades antiadesivas que indicam possíveis reduções nos riscos de câncer no cólon, passando por vantagens digestivas, como a regulação no trânsito intestinal, e atingindo ganhos nutricionais, como a absorção de minerais desejáveis, em especial cálcio e magnésio, e o estímulo ao metabolismo de carboidratos e lipídios. Os GOS são mais efetivos se associados a culturas probióticas, formando uma combinação sinérgica com algumas espécies de bifidobactérias e lactobacilos. As pesquisas sobre o impacto efetivo do consumo de GOS em seres humanos ainda são escassas, fazendo-se necessários maiores estudos sobre seus efeitos continuados.

**Palavras-chave:** *Bifidobactéria; Galacto-oligossacarídeos; Efeito bifidogênico; Prebióticos.*

### Summary

This article reviews the formation of galactooligosaccharides (GOS) via transgalactosylation by the action of  $\beta$ -galactosidase on lactose, indicating the importance of the oligosaccharides obtained as fibers, their prebiotic effects on the gastrointestinal tract and their bifidogenic effects on the metabolism of some bacterial species. The association of the positive effects of the consumption of these fibers on the human intestinal flora and their influence on the metabolism and growth of bifidobacteria, with the consequent inhibition of pathogenic bacteria, constitutes a new frontier for the development of functional dairy products. The beneficial effects on the gastrointestinal tract include modulation of the immune system by means of their anti-adherent properties, indicating reductions in the risk of colon cancer; digestion advantages, such as the regulation of intestinal movement; nutritional gains, such as the absorption of minerals, especially calcium and magnesium; and stimulation of the metabolism of carbohydrates and lipids. GOS are more effective if associated with probiotic cultures, producing a synergic combination with some species of bifidobacteria and lactobacilli. Research on the impact of the effective consumption of GOS in humans is still scanty, and further studies are required to determine its continued effects.

**Key words:** *Bifidobacterium; Galactooligosaccharides; Bifidogenic effect; Prebiotics.*

## Revisão: Galacto-oligossacarídeos (GOS) e seus efeitos prebióticos e bifidogênicos

MARTINS, A. R. e BURKERT, C. A. V.

### 1 Introdução

O apelo por produtos com características de qualidade que aportem ganhos fisiológicos aos consumidores, além das exigidas vantagens nutricionais, é a nova fronteira de expansão no mercado de alimentos processados. A crescente demanda por alimentos funcionais tem impulsionado o mercado de produtos lácteos no Brasil, em especial no que diz respeito a leites fermentados. A diversidade de bebidas lácteas e iogurtes, desde produtos adicionados de fibras ou elaborados a partir de culturas probióticas, tem aquecido o mercado desse segmento e impulsionado importantes esforços em pesquisa, desenvolvimento e marketing, especialmente junto às principais empresas desse segmento em nosso país.

Segundo Fooks e Gibson (2002), os oligossacarídeos estão entre as fibras que proporcionam efeito positivo na composição da microbiota intestinal quando consumidos associados a microrganismos probióticos, como *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacteria* spp.

Para Roberfroid (2007), somente os fruto-oligosacarídeos (FOS) e os galacto-oligosacarídeos (GOS), dentre os oligossacarídeos, possuem características comprovadamente prebióticas.

### 2 Formação de galacto-oligosacarídeos

#### 2.1 Oligossacarídeos

Os oligossacarídeos são definidos estritamente como sendo carboidratos que contêm entre 2 e 10 monossacarídeos, covalentemente ligados através de ligações glicosídicas (MEHRA e KELLY, 2006).

Os oligossacarídeos ocorrem naturalmente em muitos alimentos e em tecidos vegetais, bem como são sintetizados no metabolismo de animais e microrganismos. As propriedades biológicas e físico-químicas de seus componentes têm sido relatadas como equivalentes às fibras dietéticas, associando sua ação fisiológica com importantes aspectos da saúde humana (TUNGLAND e MEYER, 2002). Os oligossacarídeos podem ser obtidos por extração de tecidos vegetais, por fermentação microbiana, por catálise enzimática ou por reação química (MUSSATO e MANSILHA, 2007).

Dentre os oligossacarídeos destaca-se a inulina, cujo uso em alimentos e os efeitos fisiológicos associados aos seres humanos têm sido estudados nas últimas duas décadas. A inulina é reserva de carboidrato em muitas plantas dicotiledôneas. Atualmente é produzida via extração a partir de raízes de chicória e de outros vegetais (RUPEREZ, 1998).

A oligofrutose é outro oligossacarídeo importante na indústria de alimentos funcionais, sendo formado por 2 a 4 unidades de frutose ligadas a um resíduo terminal

de glicose (PASSOS e PARK, 2003). Os galacto-oligosacarídeos (GOS) são formados pela transgalactosilação da galactose por ação da enzima  $\beta$ -galactosidase, a partir de substratos ricos em lactose (MAHONEY, 1998). A rafinose (também chamada de  $\alpha$ -galacto-oligosacarídeo) é obtida de extração vegetal, em especial da soja. Os xilo-oligosacarídeos são obtidos a partir de hidrólise parcial de polixilanos realizada pela  $\beta$ -xilânase. Os glico-oligosacarídeos são obtidos por transglicosilação da glicose via  $\alpha$ -glicosidase (TUNGLAND e MEYER, 2002).

#### 2.2 Oligossacarídeos no leite

Entre os oligossacarídeos presentes no leite destacam-se os que estão contidos no leite humano. Nos últimos 70 anos esses oligossacarídeos têm sido estudados como fatores de promoção e crescimento da flora *Bifidus* em crianças. Estudos recentes associam os oligossacarídeos do leite humano à redução da adesão de leucócitos em paredes endoteliais, o que indicaria um efeito imunorregulador desses carboidratos (KUNZ e RUDLOFF, 2006). Esse efeito ocorre devido às semelhanças estruturais dos oligossacarídeos do leite humano com as glicoproteínas que formam a parede celular da mucosa intestinal (BENGMARK e ORTIZ DE URBINA, 2005).

O leite humano possui cerca de 7% de carboidratos em sua composição, sendo a lactose responsável por aproximadamente 90% desse total. Uma variedade de 130 diferentes tipos de oligossacarídeos derivados da lactose forma uma complexa mistura de diferentes combinações, com uma concentração que varia entre 5 e 8 g.L<sup>-1</sup>. Os três principais oligossacarídeos do leite humano são: o  $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glicopiranosose (chamado de 3'-galactosil lactose); o  $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glicopiranosose (cujo nome usual é 4'-galactosil lactose); e o  $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glicopiranosose (chamado de 6'-galactosil lactose), cujas estruturas são diferenciadas pelo tipo de ligação glicosídica, respectivamente  $\beta$ -1,3,  $\beta$ -1,4 e  $\beta$ -1,6.

O efeito de barreira que os oligossacarídeos propiciariam junto à superfície da mucosa do intestino humano contribuindo para minimizar a invasão e colonização de microrganismos indesejáveis a esse órgão vital é citado como sua principal ação benéfica para a saúde humana (FOOKS e GIBSON, 2002). Estudos feitos especificamente com oligossacarídeos do leite humano mostraram um efeito sistêmico de interação entre leucócitos e parede endotelial, o que indica que esses carboidratos contribuem para a redução de doenças inflamatórias em crianças que se alimentam do leite materno (KUNZ e RUDLOFF, 2006).

## Revisão: Galacto-oligosacarídeos (GOS) e seus efeitos prebióticos e bifidogênicos

MARTINS, A. R. e BURKERT, C. A. V.

Estudos recentes indicam que oligossacarídeos associados a medicamentos “antiadesivos” foram usados de forma experimental em coelhos e ratos para reduzir os efeitos da ação de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* na mucosa do trato respiratório (RIVERO-URGELL e SANTAMARIA ORLEANS, 2001). Em outro estudo, numa avaliação randomizada e duplo-cego controlado com placebo foi verificado que a aplicação de oligossacarídeos não reduziu a incidência de *S. pneumoniae* e *H. influenzae* em 500 crianças saudáveis, indicando ser necessário avançar nos estudos sobre o efeito antiadesivo dos oligossacarídeos no trato respiratório humano (KUNZ e RUDLOFF, 2006).

A Tabela 1 apresenta a relação entre teor de lactose e de oligossacarídeos em leites de diferentes origens.

### 2.3 Galacto-oligosacarídeos (GOS)

Os GOS são produzidos a partir da lactose por atividade de transgalactosilação da enzima  $\beta$ -galactosidase. A enzima  $\beta$ -D-galactosídeo galactohidrolase (E.C.3.2.1.23), designada usualmente como  $\beta$ -galactosidase, é igualmente responsável pela reação de

hidrólise da lactose, formando galactose e glicose. O sítio ativo da  $\beta$ -galactosidase possui habilidade similar tanto para hidrolisar a lactose quanto para transgalactosilar a galactose (JURADO et al., 2002). Os oligossacarídeos obtidos a partir da transgalactosilação da galactose por ação da  $\beta$ -galactosidase em substratos ricos em lactose são principalmente formados por estruturas com ligações  $\beta$ -1,4 e  $\beta$ -1,6 (MACFARLENE et al., 2008).

A formação de GOS ocorre a partir de um substrato rico em lactose, notadamente o leite, o soro de leite ou uma mistura entre ambos. O acréscimo de soro de leite a uma base láctea que serve de substrato à ação da  $\beta$ -galactosidase implica no aumento da disponibilidade de lactose no meio, no incremento de proteína e na redução da atividade de água. A taxa de conversão da lactose aumenta com o incremento da concentração inicial do substrato, tendo em vista o efeito de redução da atividade de água na solução (PESELA et al., 2003).

A Figura 1 apresenta as duas rotas de conversão de lactose catalisadas pela enzima  $\beta$ -galactosidase.

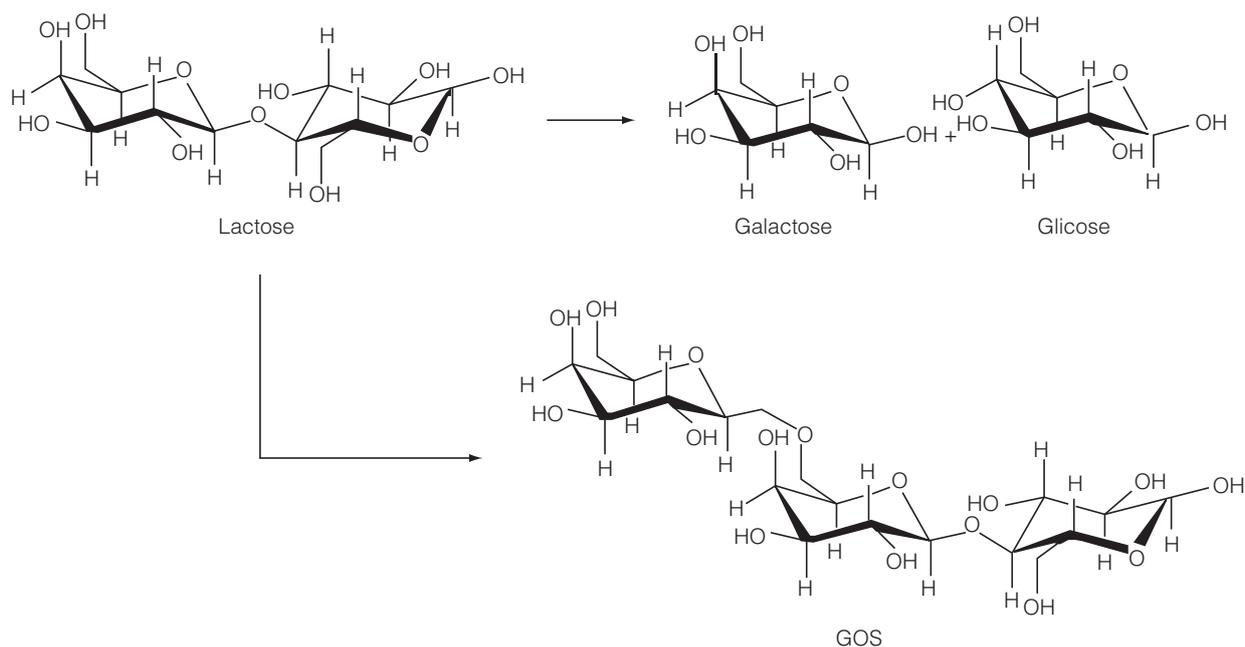
As vantagens de se produzir um derivado lácteo com reduzido teor de lactose, segundo Jurado et al. (2002), são:

- Obtenção de produtos aptos ao consumo para grupos populacionais intolerantes à lactose;
- Formação de substâncias que favorecem o crescimento de microflora intestinal desejáveis à saúde humana, precisamente os galacto-oligosacarídeos;
- Obtenção de melhores características tecnológicas em derivados lácteos, tais como melhor

**Tabela 1.** Teor de lactose e oligossacarídeos em leites de diferentes origens.

Origem	Lactose (g.L <sup>-1</sup> )	Oligossacarídeos(g.L <sup>-1</sup> )
Caprino	45	0,25-0,30
Bovino	48	0,03-0,06
Ovino	48	0,02-0,04
Humano	68	5-8

Fonte: MARTÍNEZ-FEREZ et al., 2006.



**Figura 1.** Rotas enzimáticas de conversão da lactose por  $\beta$ -galactosidase.

## Revisão: Galacto-oligosacarídeos (GOS) e seus efeitos prebióticos e bifidogênicos

MARTINS, A. R. e BURKERT, C. A. V.

- solubilidade e redução de riscos de cristalização em sorvetes, doce de leite e leite condensado;
- Obtenção de melhores características sensoriais em derivados lácteos, tal como incremento no poder dulçor, implicando em menor adição de sacarose e consequente redução no conteúdo calórico;
- Obtenção de melhores características reológicas como a melhor textura e a maior cremosidade, em especial na redução do ponto de congelamento de sorvetes;
- Formação de monossacarídeos que auxiliam no metabolismo do fermento em produtos fermentados, como iogurtes e bebidas lácteas; e
- Redução da probabilidade de ocorrência da reação de Maillard, pois os galacto-oligosacarídeos obtidos não atuam como açúcares redutores.

A ligação entre unidades de galactose, ou seja, a eficiência da transgalactosilação e os tipos de componentes gerados no produto final dependerão da enzima e das condições de reação (GU, 1999). A cinética da conversão da lactose responde a um modelo de inibição competitiva. A partir do seu início de formação a galactose irá competir com a lactose pelos sítios ativos da enzima (SANTOS et al., 1998).

A mistura de GOS em produtos comerciais é formada desde dissacarídeos até hexassacarídeos. A baixa efetividade da  $\beta$ -galactosidase em produzir oligossacarídeos de maior peso molecular é explicada pela competitividade da transgalactosilação da galactose com a hidrólise da lactose, quando da catálise enzimática em substratos ricos em lactose. A reação de transgalactosilação será menos efetiva quanto maior o peso molecular do oligossacarídeo aceptor, o que explicaria a maior formação de di, tri e tetrassacarídeos em comparação com oligômeros maiores (MAHONEY, 1998). Existem duas rotas industriais para obtenção de GOS: uma formando preferencialmente ligações glicosídicas do tipo  $\beta$ -1,4 e a outra formando ligações  $\beta$ -1,6 (SAKO et al., 1999).

Na hipótese das ligações serem do tipo  $\beta$ -1,4 o trissacarídeo formado é mostrado na Figura 2a, sendo chamado de  $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glicopiranosose, e quando forem do tipo  $\beta$ -1,6 (Figura 2b) o trissacarídeo será o  $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glicopiranosose.

As ligações do tipo  $\beta$ -1,2 e  $\beta$ -1,3 também podem ocorrer, porém em menor incidência que as  $\beta$ -1,4 e  $\beta$ -1,6. Existem GOS formados apenas por unidades de galactose, chamados galactobiose, galactotriose e galactotetraose (MARTÍNEZ-VILLALUENGA et al., 2008a).

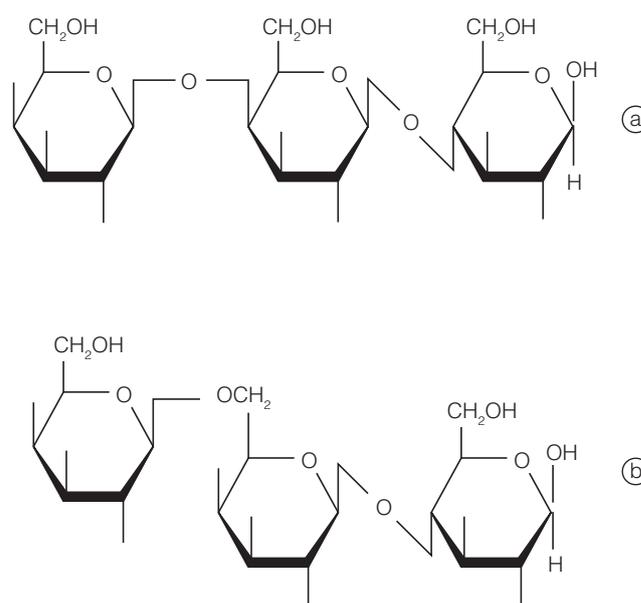
Outros dissacarídeos, como a lactulose e a allolactose, também podem ser formados via transgalactosilação (TUNGLAND e MEYER, 2002).

A lactulose (4- $\alpha$ - $\beta$ -D-galactopiranosil-D-frutose) sofre transgalactosilação formando trissacarídeos diferentes daqueles obtidos da lactose. A Figura 3 mostra a lactulose, um açúcar não redutor que possui um poder dulçor que se assemelha ao da sacarose.

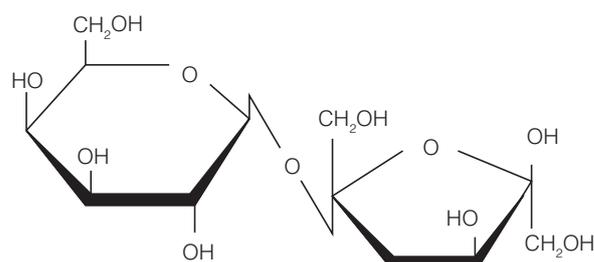
Martínez-Villaluenga et al. (2008a) obtiveram GOS a partir da transgalactosilação da lactulose e as estruturas dos trissacarídeos principais são mostradas nas Figuras 4 e 5.

A estrutura mostrada na Figura 4a representa o  $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-frutopiranosose; a estrutura da Figura 4b é a  $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-frutofuranose e a estrutura da Figura 4c é o  $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-frutofuranose.

A Figura 5 mostra três diferentes trissacarídeos, nos quais aparecem ligações glicosídicas tipo  $\beta$ -1,1:



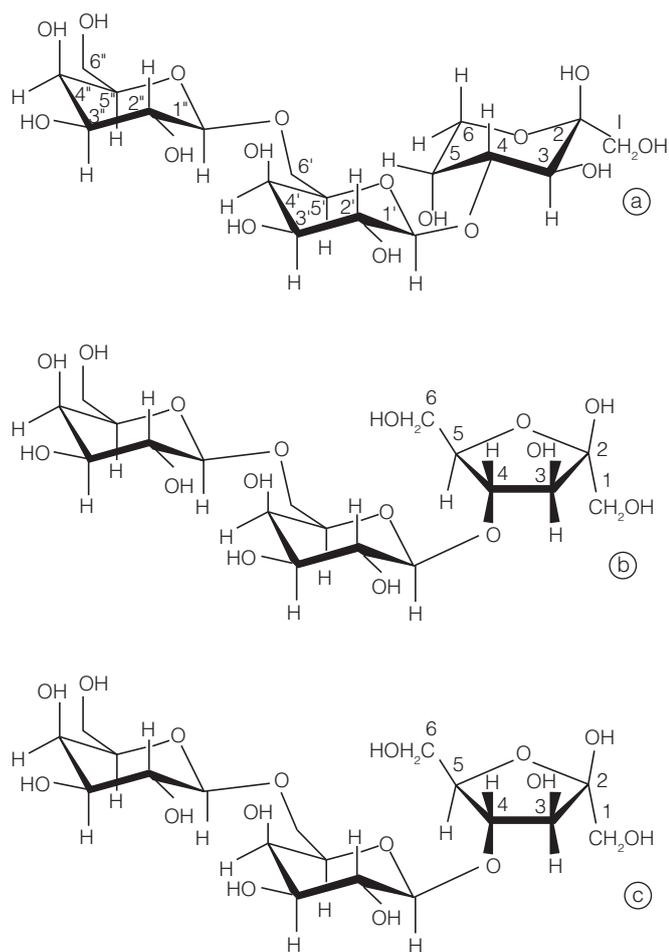
**Figura 2.** Estrutura dos principais trissacarídeos obtidos da lactose (adaptado de GU, 1999).



**Figura 3.** Representação da lactulose (MAYER et al., 2004).

## Revisão: Galacto-oligosacarídeos (GOS) e seus efeitos prebióticos e bifidogênicos

MARTINS, A. R. e BURKERT, C. A. V.



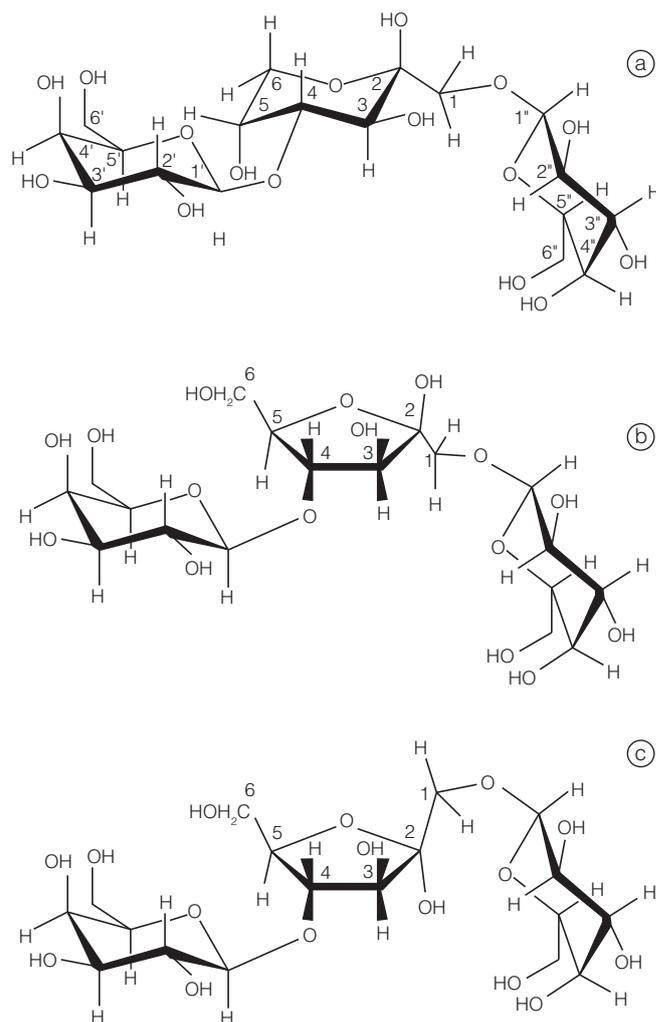
**Figura 4.** Estruturas de trissacarídeos obtidos da lactulose (MARTÍNEZ-VILLALUENGA et al., 2008a).

a estrutura 5a é o  $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-frutopiranosil-(1 $\rightarrow$ 1)- $\beta$ -D-galactopiranosil; a estrutura 5b mostra o  $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-frutofuranosil-(1 $\rightarrow$ 1)- $\beta$ -D-galactopiranosil; e a estrutura 5c mostra o  $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-frutofuranosil-(1 $\rightarrow$ 1)- $\beta$ -D-galactopiranosil.

Essa variabilidade de moléculas e variações nas ligações glicosídicas explicaria a alta resistência dos GOS à digestão ácida (MACFARLENE et al., 2008).

Preparados comerciais de galacto-oligosacarídeos são misturas de diferentes espécies de oligossacarídeos com aproximadamente 55% destes compostos em sua constituição, em torno de 20% de lactose e de 20% de glicose e uma pequena quantidade de galactose. Os GOS são muito estáveis a condições adversas de pH e temperatura. Resistem a 160 °C por 10 min em pH neutro ou a 120 °C por igual tempo em pH 3. Em pH 2 chegam a resistir até a 100 °C por 10 min. Nesta condição a degradação da sacarose seria superior a 50% (SAKO et al., 1999).

Para Goulas et al. (2007) o incremento da concentração de glicose e galactose no meio reacional favoreceu



**Figura 5.** Trissacarídeos com ligações tipo  $\beta$ -1,1 obtidos da lactulose (MARTÍNEZ-VILLALUENGA et al., 2008a).

a formação dos GOS a partir de enzima obtida de *Bifidobacterium bifidum*, desde o início da catálise até atingir-se um máximo, a partir do qual ocorreu um decréscimo na atividade de transgalactosilação. O resultado obtido por esses autores, tendo permeado de soro de leite como substrato, demonstrou uma concentração final de lactose menor no substrato de maior concentração inicial, além da formação de oligossacarídeos em maior quantidade no substrato com maior concentração inicial de lactose.

A temperatura e o pH ótimo para a ação da  $\beta$ -galactosidase têm dependência direta com a origem da enzima (BONN et al., 2000). Mantidos os valores de conversão e concentrações, quanto maior a temperatura menor será o tempo teórico de reação, respeitando-se o limite de estabilidade da enzima (SANTOS et al., 1998).

O potencial de uso industrial de uma  $\beta$ -galactosidase será tanto maior quanto maiores seus intervalos de temperatura e pH admissíveis (PARK et al., 2008). Os valores ótimos de pH e de temperatura de  $\beta$ -galactosidases,

## Revisão: Galacto-oligosacarídeos (GOS) e seus efeitos prebióticos e bifidogênicos

MARTINS, A. R. e BURKERT, C. A. V.

usadas na forma livre ou imobilizada, aplicadas a sistemas modelo para hidrólise de lactose, foram estudados por Jurado et al. (2004), para enzimas comerciais obtidas de *Kluyveromyces fragilis* e de *Kluyveromyces lactis*. Estas enzimas são utilizadas, em geral, em pH entre 6,5 e 6,8 e temperatura entre 37 e 40 °C.

O efeito da temperatura na síntese de GOS a partir de  $\beta$ -galactosidase obtida de *Kluyveromyces fragilis*, *Kluyveromyces lactis*, *Aspergillus oryzae* e *Bacillus circulans* foi estudado por Bonn et al. (2000). Foram observados diferentes comportamentos na reação dependendo da origem da enzima. No trabalho de Roy et al. (2002) foram formados GOS em um processo fermentativo a partir de *Bifidobacterium infantis*. O resultado obtido por esses autores indicou um processo ótimo de fermentação conduzido a 50 °C por 6 h.

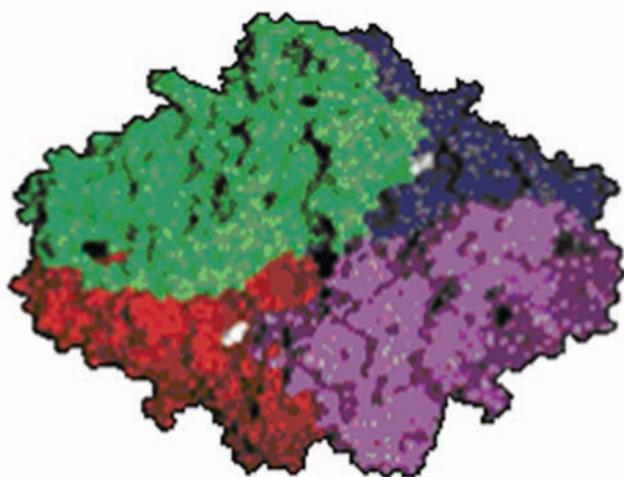
Outra enzima termoestável foi obtida por Park et al. (2008) a partir da *Sulfolobus solfataricus*, tendo atingido a máxima produção de GOS em pH 6,0 na temperatura de 85 °C. No trabalho de Pessela et al. (2003) utilizou-se uma enzima produzida por *Thermus* sp., que atuou na temperatura de 70 °C e em pH 5,5 tendo soro de leite como substrato.

A Figura 6 representa a  $\beta$ -galactosidase obtida de *E. coli* e mostra duas moléculas de lactose (mostradas em branco) junto aos sítios ativos da estrutura tetramérica da enzima.

### 3 Efeitos dos GOS

#### 3.1 Intolerância à lactose

A lactose é hidrolisada em seus monômeros galactose e glicose no organismo humano por uma enzima chamada lactase. A lactase é uma enzima diretamente acoplada à mucosa intestinal humana e é também

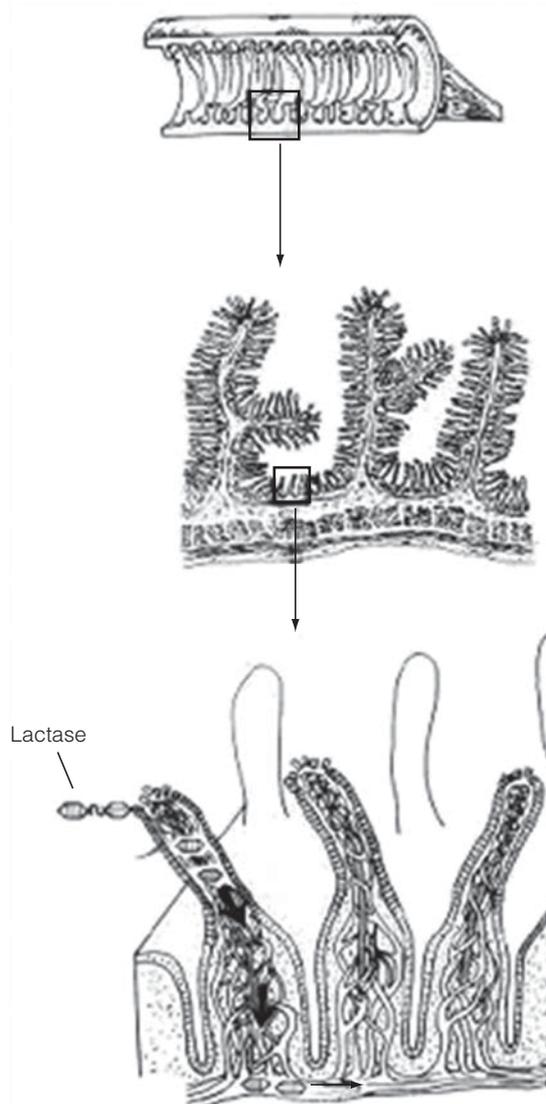


**Figura 6.** Representação de duas moléculas de lactose (em branco) nos sítios ativos da estrutura tetramérica da  $\beta$ -galactosidase de *E. coli* (adaptado de JUERS et al., 2001).

denominada lactase-florizina hidrolase (E.C.3.2.1.108). Trata-se de uma molécula complexa que tem a habilidade de catalisar tanto as reações efetuadas pela E.C.3.2.1.23 ( $\beta$ -galactosidase) quanto as reações efetuadas pela E.C.3.2.1.62 (glicosilceramidase).

A lactase está ancorada na membrana intestinal por sua extremidade C-terminal, com a maior parte da molécula projetada para o lúmen do tubo digestivo humano. É uma grande glicoproteína com dois sítios ativos que podem catalisar a hidrólise de uma variedade de  $\beta$ -glicosídeos, incluindo florizina, glicosídeos flavonoides e  $\beta$ -galactosídeos, além da própria lactose (SWALLOW, 2003). A Figura 7 representa a fixação da lactase ao trato gastrointestinal humano (TGI) e mostra a extremidade da molécula projetada à parte interna do TGI.

A atividade de lactase é maior e vital durante a primeira fase da infância dos mamíferos, quando o leite



**Figura 7.** Representação da fixação da lactase no TGI humano.

## Revisão: Galacto-oligosacarídeos (GOS) e seus efeitos prebióticos e bifidogênicos

MARTINS, A. R. e BURKERT, C. A. V.

é a principal fonte nutricional do indivíduo. No homem, como em muitos mamíferos, a atividade de lactase reduz-se após a fase inicial da vida. Porém, em alguns grupos populacionais humanos, que possuem o hábito alimentar continuado de consumo do leite, surge o que se denomina de "lactase persistente". Pessoas que possuem essa capacidade podem usualmente digerir alto conteúdo de lactose, ao contrário dos indivíduos que são denominados intolerantes à lactose. As características que envolvem o declínio da atividade da lactase nos humanos são estritamente genéticas (SWALLOW, 2003).

A intolerância à lactose é pouco comum em crianças de origem caucasiana (brancos originários da Europa), ocorrendo em maior frequência em crianças de outras origens, como africanos, asiáticos, aborígenes da Oceania e ameríndios (ROBERFROID e DELZENNE, 1998).

Na população humana adulta os índices de intolerância à lactose são elevados, sendo estimados em 70% na América do Sul e África, podendo chegar próximo de 100% em alguns países da Ásia, como na China e na Tailândia. Na Europa a intolerância à lactose é menor nos países escandinavos, em especial na Suécia e na Dinamarca, crescendo nas direções sul e leste do continente. Entre os suecos é de cerca de 2%, chegando a 70% nos italianos da Sicília. Nos EUA a intolerância à lactose prevalece nas comunidades afro-descendentes em cerca de 80% e chega a 53% em descendentes de latinos com origem pré-hispânica. Nos norte-americanos descendentes de caucasianos, a intolerância atinge apenas 15% da população, enquanto que nos ameríndios descendentes das comunidades originais da América do Norte a incidência atinge quase 100% (SWALLOW, 2003).

Não existem dados oficiais sobre o percentual de brasileiros que sofrem desse problema, no entanto estima-se em mais de 58 milhões a população intolerante à lactose no Brasil (CUNHA et al., 2007). Pereira Filho e Furlan (2004) avaliaram a distribuição de indivíduos com intolerância à lactose na população de Joinville (SC), estudada a partir de distribuição de sexo e faixa etária baseada no censo de 2000. Os autores concluíram que 44,11% dos indivíduos avaliados eram intolerantes, 18,29% eram limitrofes, ou seja, mal absorvedores de lactose, e apenas 37,60% eram normais, ditos capazes de absorver 2 g de lactose por kg de massa corpórea ao dia, sem ultrapassar o limite máximo diário de 50 g de ingestão desse carboidrato. Considerando o somatório entre indivíduos intolerantes e limitrofes, têm-se 62,4% de incidência desse problema em uma cidade com indicadores sócio-econômicos superiores a média do país.

A Tabela 2 sumariza alguns valores médios de incidência de intolerância à lactose em humanos adultos.

### 3.2 Efeito prebiótico e sinergia com probióticos

Nos últimos 20 anos a popularidade dos prebióticos como ingredientes em alimentos formulados vem

**Tabela 2.** Incidência média de intolerância à lactose na população adulta.

País/grupo populacional	(%)
França	30-40
Alemanha	15-20
Rússia	20-30
Finlândia	15-20
Suécia	<5
Grécia	70-80
Etiópia	80-90
Nigéria	80-90
Nômades Fulani	<10
Sudão	60-65
China	90-100
Japão	95-100
Índia	60-65
Jordânia	20-25
Israel	70-80
Israelitas Jemenitas	40-50
EUA (brancos)	10-15
EUA (negros)	65-70
EUA (índios)	85-90
México	50-60
Uruguai	60-65
Povos Originários da América (ameríndios)	90-100
Esquimós da Groelândia	85-90
Aborígenes da Austrália	80-85

Fonte: SCHAAFSMA, 2008.

crescendo acentuadamente, em especial na Europa e no Japão (RUPÉREZ, 1998). Como vantagens associadas aos alimentos formulados que contenham GOS destacam-se o dulçor e a possibilidade de consumo por indivíduos diabéticos (RIVERO-URGELL e SANTAMARIA-ORLEANS, 2001). Os prebióticos possuem, ainda, um baixo teor calórico e não servem de substrato para o *Streptococcus mutans*, microrganismo responsável pelo aparecimento das cáries (SAAD, 2006).

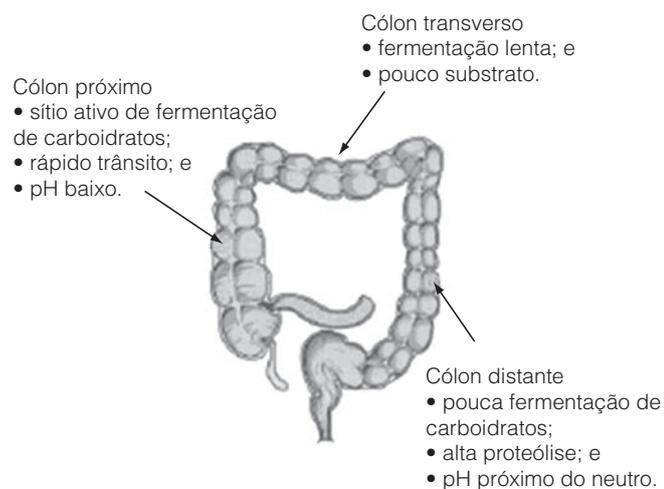
Além das vantagens do uso de GOS associadas ao efeito sistêmico na redução no teor calórico do alimento, no menor risco de formação de cáries e na redução da intolerância à lactose, ocorrem, ainda, três importantes efeitos da sinergia entre GOS e probióticos, atuando no sentido de modular o sistema imune, de regular o trânsito intestinal e de estimular a assimilação de nutrientes (RIVERO-URGELL et al., 2005).

A Figura 8 representa o cólon humano e apresenta as principais funções associadas a cada região.

Dentre os microrganismos do trato intestinal humano, os que mais se beneficiam com a presença de oligossacarídeos são as bifidobactérias e os lactobacilos. Muitos oligossacarídeos não são digeríveis pelo organismo humano porque não possuem as enzimas necessárias para romper as ligações do tipo  $\beta$  formadas

## Revisão: Galacto-oligosacarídeos (GOS) e seus efeitos prebióticos e bifidogênicos

MARTINS, A. R. e BURKERT, C. A. V.



**Figura 8.** Representação do cólon humano (RABIU e GIBSON, 2002).

pelas unidades de monossacarídeos. Outros oligossacarídeos são parcialmente hidrolisados no trato gastrointestinal e podem resultar na formação de carboidratos essenciais para a saúde, os quais servem de substratos e reguladores para a maioria das rotas metabólicas (MACFARLENE et al., 2008).

Os GOS resistem ao processo digestivo no intestino delgado e são hidrolisados a pequenos oligômeros ou monômeros pelas bactérias anaeróbias do cólon, em especial as bifidobactérias. No processo metabólico de fermentação, os oligossacarídeos servem de fonte de energia para proliferação destes microrganismos, os quais geram gases ( $H_2$ ,  $CO_2$ ,  $CH_4$ ) e pequenos ácidos orgânicos, tais como acetatos, butiratos, propionatos e lactatos (ROBERFROID, 2007).

Muitos são os efeitos benéficos dos GOS citados na literatura: modificação significativa na microflora colonizadora do cólon; estímulo à produção de nutrientes; decréscimo no pH do cólon e maior produção dos ácidos graxos de cadeia curta; incremento na excreção fecal de massa seca; aumento na umidade do bolo fecal através de pressão osmótica; inibição da diarreia; efeito protetor contra infecções nos tratos gastrointestinal, respiratório e urogenital; aumento na capacidade de absorção de diferentes minerais, como o cálcio; efeito benéfico no metabolismo de carboidratos e de lipídios e redução do risco de câncer de cólon (MUSSATTO e MANSILHA, 2007).

No entanto, a única alegação de benefício funcional admitida pela legislação brasileira para prebióticos é a de contribuir para a motilidade intestinal BRASIL (2009).

### 3.3 Efeitos bifidogênicos dos GOS

Os GOS são considerados fatores bifidogênicos porque servem de substrato para as bifidobactérias,

estimulando seu metabolismo e crescimento na microbiota intestinal humana (ROBERFROID, 2007). Os efeitos bifidogênicos dos oligossacarídeos prebióticos permitem que esses carboidratos resistam à ação das enzimas do trato digestivo e possam ser fermentados pelas bifidobactérias. Para além dessas vantagens, agregam ao alimento uma leve sensação de dulçor e modificam propriedades físicas (SAKO et al., 1999).

O efeito antiadesivo dos GOS com respeito a agentes patogênicos foi estudado por Shoaf et al. (2006), especificamente com a *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC, da sigla em inglês). Os autores utilizaram quatro tipos de fruto-oligosacarídeos comerciais, bem como GOS e rafinose, para comparar efeitos antiadesivos na *E. coli* O127:H6.

A micrografia eletrônica obtida quando da avaliação de culturas celulares na ausência de GOS (Figura 9a) e na presença de GOS (Figura 9b), mostra o efeito antiadesivo. Na imagem pode-se observar a redução da aderência das células de *E. coli*.

Os resultados observados demonstraram que o melhor desempenho entre os oligossacarídeos testados foi o dos GOS, inibindo a aderência desse microrganismo em 48% quando comparado ao controle.

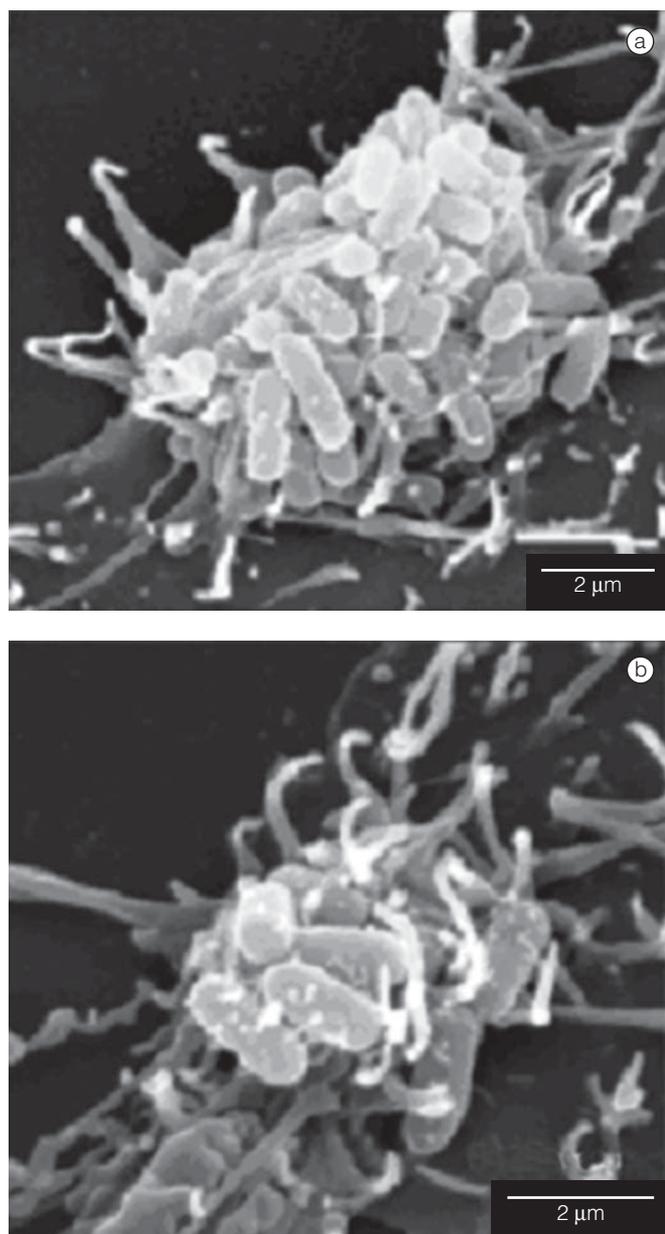
São crescentes as pesquisas por obtenção de produtos formulados que aproveitem a sinergia entre prebióticos e microrganismos probióticos na alimentação e tratamento de pacientes críticos. A associação de fibras com culturas probióticas é utilizada na alimentação de pacientes em pós-operatório com vistas a minimizar riscos de infecção e melhorar o estado de saúde dos enfermos. Bengmark e Ortiz de Urbina (2005) apontaram cinco (5) importantes vantagens no uso de simbióticos em pacientes graves:

- Redução ou eliminação de microrganismos potencialmente patogênicos;
- Redução ou eliminação de várias toxinas e de substâncias mutagênicas e carcinogênicas;
- Modulação de mecanismos da defesa imune, inatos e adaptativos;
- Promoção de apoptose (morte programada de vários tipos de células e que pode agir na regressão de tumores); e
- Liberação de numerosos nutrientes, de antioxidantes e de fatores de crescimento e de coagulação.

A comunidade europeia define protocolos de misturas entre GOS e FOS para uso em alimentos infantis formulados desde 2001, através do SCF (sigla em inglês para Comitê Científico de Alimentos, entidade assessora vinculada à União Europeia). No trabalho de Anthony et al. (2006) foram avaliados aspectos toxicológicos ou efeitos

## Revisão: Galacto-oligosacarídeos (GOS) e seus efeitos prebióticos e bifidogênicos

MARTINS, A. R. e BURKERT, C. A. V.



**Figura 9.** Micrografia eletrônica mostrando: a) a aderência de células na ausência de GOS; e b) o efeito antiadesivo na presença de GOS (adaptado de SHOAF et al., 2006).

adversos no consumo de GOS em ratos, com vistas a estimar possíveis patamares admissíveis de uso desses oligossacarídeos em alimentos formulados para consumo infantil. Foi utilizado um xarope comercial cuja formulação continha 45% de GOS, 15% de lactose, 14% de glicose e 1% de galactose. O controle utilizado foi uma solução de FOS e os autores observaram que o consumo de GOS na faixa de 2,5 a 5,0 g.kg<sup>-1</sup> de massa corporal ao dia, ao longo de 90 dias, não resultou em efeitos toxicológicos adversos (ANTHONY et al., 2006).

No trabalho de Martinez-Villaluenga et al. (2008b), avaliando 14 marcas de iogurtes e fermentados lácteos comercializados no mercado da região de Madri, foram quantificados teores médios de GOS de 0,25% nos

iogurtes tradicionais, aumentando esses valores para 0,46% em leites fermentados com *Lactobacillus casei* e 0,54% em leites fermentados por bifidobactérias. Tais resultados apontam para uma maior capacidade de síntese de GOS por microrganismos probióticos, a partir de suas enzimas endógenas.

### 4 Conclusões

O consumo de GOS está associado a benefícios à saúde humana e esse oligossacarídeo tem sido alvo de muitas pesquisas ao longo das últimas décadas, mostrando uma grande variedade de consequências metabólicas, em especial em animais. Muitas características fisiológicas atribuídas aos GOS são relacionadas aos seus efeitos sobre a microflora intestinal e suas atividades bioquímicas.

As possíveis vantagens do consumo de GOS em associação com microrganismos probióticos para a saúde humana podem ser sumarizadas como sendo responsáveis por:

- Um maior efeito antiadesivo na parede do trato gastrointestinal;
- Uma melhora no trânsito intestinal;
- Uma melhora no metabolismo de minerais, carboidratos e lipídios;
- Um menor residual de lactose, reduzindo risco de intolerância a esse carboidrato;
- Um menor residual de açúcares metabolizáveis, reduzindo cáries e teor calórico; e
- Uma alternativa para alimentação de pacientes críticos e com riscos de infecção.

Existe um considerável relato de uso de prebióticos em associação sinérgica com probióticos na literatura, tanto em relação aos efeitos sobre animais quanto no que se refere à fermentação *in vitro*. Os relatos referentes aos seus usos em seres humanos ainda são escassos. Faz-se necessário, em especial, um maior número de investigações sobre efeitos prolongados do consumo desses produtos formulados na dieta de grupos de indivíduos específicos, como crianças, idosos e enfermos.

### Agradecimentos

À FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul) e à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

### Referências

ANTHONY, J. C.; MERRIMAN, T. N.; HEIMBACH, J. T. 90-Day oral (gavage) study in rats galactooligosaccharides syrup. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 44, n. 6, p. 819-826, 2006.

**Revisão: Galacto-oligosacarídeos (GOS) e seus efeitos prebióticos e bifidogênicos**

MARTINS, A. R. e BURKERT, C. A. V.

- BENGMARK, S.; URBINA, J. J. O. Simbióticos: una nueva estrategia en el tratamiento de pacientes críticos. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 20, n. 2, p. 147-156, 2005.
- BONN, M. A.; JANSSEN, A. E. M.; VAN'T RIET, K. Effect of temperature and enzyme origin on the enzymatic synthesis of oligosaccharides. **Enzyme and Microbial Technology**, Oxford, v. 26, n. 2-4, p. 271-281, 2000.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução nº 19 de 1999**. Regulamento Técnico de Procedimentos para Registro de Alimentos com Alegação de Propriedades Funcionais e/ou de Saúde e sua Rotulagem. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>. Acesso em: 24 Abril 2009.
- CUNHA, L. R.; SOARES, N. F. F.; ASSIS, F. C. C.; MELO, N. R.; PEREIRA, A. F.; SILVA, C. B. Desenvolvimento e avaliação de embalagem ativa com incorporação de lactase. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 27, sup. 1, p. 23-26, 2007.
- FOOKS, L. J.; GIBSON, G. R. Probiotics and modulators of the gut flora. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 88, n. 1, p. S39-S49, 2002.
- GOULAS, A.; TZORTIS, G.; GIBSON, G. R. Development of a process for the production and purification of  $\alpha$ - and  $\beta$ -galactooligosaccharides from *Bifidobacterium bifidum* NCIMB 41171. **International Dairy Journal**, Oxford, v. 17, n. 6, p. 648-656, 2007.
- GU, Q. Enzyme-mediated reactions of oligosaccharides and polysaccharides. **Journal of Environmental Polymer Degradation**, Amsterdam, v. 7, n. 1, p. 1-7, 1999.
- JACOBSON, R. H.; ZHANG, X. J.; DUBOSE, R. F.; MATTHEWS, B. W. Three-dimensional structure of  $\beta$ -galactosidase from *E. coli*. **Letters to Nature**, London, v. 369, n. 30 June, p. 761-766, 1994.
- JUERS, D. H.; HEIGHTMAN, T. D.; VASELLA, A.; MCCARTER, J. D.; MACKENZIE, L.; WITHERS, S. G.; MATTHEWS, B. W. A structural view of the action of *Escherichia coli* (lacZ)  $\beta$ -galactosidase. **Biochemistry**, Washington, v. 40, n. 49, p. 14781-14794, 2001.
- JURADO, E.; CAMACHO, F.; LUZÓN, G.; VICARIA, J. M. A new kinetic model proposed for enzymatic hydrolysis of lactose by a  $\beta$ -galactosidase from *Kluyveromyces fragilis*. **Enzyme and Microbial Technology**, Oxford, v. 31, n. 3, p. 300-309, 2002.
- JURADO, E.; CAMACHO, F.; LUZÓN, G.; VICARIA, J. M. Kinetic model for lactose hydrolysis in a recirculation hollow-fiber bioreactor. **Chemical Engineering Science**, Oxford, v. 59, n. 2, p. 397-405, 2004.
- KUNZ, C.; RUDLOFF, S. Health promoting aspects of milk oligosaccharides. **International Dairy Journal**, Oxford, v. 16, n. 11, p. 1341-1346, 2006.
- MACFARLENE, G. T.; STEED, H.; MACFARLENE, S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. **Journal of Applied Microbiology**, London, v. 104, n. 2, p. 305-344, 2008.
- MAHONEY, R. R. Galactosyl-oligosaccharide formation during lactose hydrolysis: a review. **Food Chemistry**, Oxford, v. 63, n. 2, p. 147-154, 1998.
- MARTÍNEZ-FEREZ, A.; RUDLOFF, S.; GUADIX, A.; HENKEL, C. A.; POHLENTZ, G.; BOZA, J. J.; GUADIX, E. M.; KUNZ, C. Goat's milk as natural source lactose-derived oligosaccharides: Isolation by membrane technology. **International Dairy Journal**, Oxford, v. 16, n. 2, p. 173-181, 2006.
- MARTÍNEZ-VILLALUENGA, C.; CARDELLE-COBAS, A.; OLANO, A.; CORZO, N.; VILLAMIEL, M.; JIMENO, M. L. Enzymatic synthesis and identification of two trisaccharides produced from lactulose by transgalactosylation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 56, n. 2, p. 557-563, 2008.
- MARTÍNEZ-VILLALUENGA, C.; CARDELLE-COBAS, A.; CORZO, N.; OLANO, A. Study of galactooligosaccharide composition in commercial fermented milks. **Journal of Food Composition and Analysis**, Oxford, v. 21, n. 7, p. 540-544, 2008.
- MAYER, J.; CONRAD, J.; KLAIBER, I.; LUTZ-WAHL, S.; BEIFUSS, U.; FISCHER, L. Enzymatic production and complete nuclear magnetic resonance assignment of the sugar lactulose. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 52, n. 23, p. 6983-6990, 2004.
- MEHRA, R.; KELLY, P. Milk oligosaccharides: structural and technological aspects. **International Dairy Journal**, Oxford, v. 16, n. 11, p. 1334-1340, 2006.
- MUSSATTO, S. I.; MANCILHA, I. M. Non-digestible oligosaccharides: a review. **Carbohydrate Polymers**, Oxford, v. 68, n. 3, p. 587-597, 2007.
- PARK, H. Y.; KIM, H. J.; LEE, J. K.; KIM, D.; OH, D. K. Galactooligosaccharide production by a thermostable  $\beta$ -galactosidase from *Sulfolobus solfataricus*. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, Amsterdam, v. 24, n. 8, p. 1553-1558, 2008.
- PASSOS, L. M.; PARK, Y. K. Frutooligosacarídeos: implicações na saúde humana e uso em alimentos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 2, p. 385-390, 2003.
- PEREIRA FILHO, D.; FURLAN, S. A. Prevalência de intolerância à lactose em função da faixa etária e do sexo: experiência do laboratório Dona Francisca, Joinville (SC). **Revista Saúde e Ambiente**, Joinville, v. 5, n. 1, p. 24-30, 2004.
- PESELLE, B. C.; MATEO, C.; FUENTES, M.; VIAN, A.; GARCÍA, J. L.; CARRASCOSA, A. V.; GUIÁN, J. M.; FERNÁNDEZ-LAFUENTE, R. The immobilization of a thermophilic  $\beta$ -galactosidase on sephabeads supports decreases product inhibition: complete hydrolysis of lactose in dairy products. **Enzyme and Microbial Technology**, Oxford, v. 33, n. 2-3, p. 199-205, 2003.

**Revisão: Galacto-oligosacarídeos (GOS) e seus efeitos prebióticos e bifidogênicos**

MARTINS, A. R. e BURKERT, C. A. V.

- RABIU, B. A.; GIBSON, G. R. Carbohydrates: a limit on bacterial diversity within the colon. **Biology Review**, Cambridge, v. 77, n. 3, p. 443-453, 2002.
- RIVERO-URGELL, M.; SANTAMARIA-ORLEANS, A. Oligosaccharides: application in infant food. **Early Human Development**, Oxford, v. 65, supplement 2, p. S43-S52, 2001.
- RIVERO-URGELL, M.; SANTAMARIA-ORLEANS, A.; SEUMA, M. R. P. La importancia de los ingredientes funcionales en las leches y cereales infantiles. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 20, n. 2, p. 135-146, 2005.
- ROBERFROID, M. R.; DELZENNE, N. M.; Dietary fructans. **Annual Reviews of Nutrition**, Stanford, v. 18, p. 117-143, 1998.
- ROBERFROID, M. R. Prebiotics: the concept revisited. **Journal of Nutrition**, Bethesda, v. 137, n. March, p. 830S-837S, 2007.
- ROY, D.; DAUDI, L.; AZAOLA, A. Optimization of galacto-oligosaccharide production by *Bifidobacterium infantis* RW-8120 using response surface methodology. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, Berlin, v. 29, n. 5, p. 281-285, 2002.
- RUPÉREZ, P. Bifidogenic oligosaccharides. **Food Science and Technology International**, Thousand Oaks, v. 4, n. 4, p. 237-243, 1998.
- SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 1-16, 2006.
- SAKO, T.; MATSUMOTO, K.; TANAKA, R. Recent progress on research and applications of non-digestible galactooligosaccharides. **International Dairy Journal**, Oxford, v. 9, n. 1, p. 69-80, 1999.
- SANDERS, M. E. Probiotics: considerations of human health. **Nutritional Reviews**, Washington, v. 61, n. 3, p. 91-99, 2003.
- SANTOS, A.; LADERO, M.; GARCÍA-OCHOA, F. Kinetic modeling of lactose hydrolysis by a  $\beta$ -galactosidase from *Kluyveromyces fragilis*. **Enzyme and Microbial Technology**, Oxford, v. 22, n. 7, p. 558-567, 1998.
- SCHAAFSMA, G. Lactose and lactose derivatives as bioactive ingredients in human nutrition. **International Dairy Journal**, Oxford, v. 18, n. 5, p. 458-465, 2008.
- SHOAF, K.; MULVEY, G. L.; ARMSTRONG, G. D.; HUTKINS, R. W. Prebiotic galactooligosaccharides reduce adherence of enteropathogenic *Escherichia coli* to tissue culture cells. **Infection and Immunity**, Washington, v. 74, n. 12, p. 6920-6928, 2006.
- SWALLOW, D. M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. **Annual Review of Genetics**, Stanford, v. 37, p. 197-219, 2003.
- TUNGLAND, B. C.; MEYER, D. Nondigestible oligo- and polysaccharides (dietary fiber): their physiology and role in human health and food. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, Chicago, v. 1, n. 3, p. 90-109, 2002.