

O QUE SABEMOS SOBRE OS PÓS-BIÓTICOS – DA CIÊNCIA AO ESTATUTO REGULAMENTAR

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

WHAT WE KNOW ABOUT POSTBIOTICS – FROM SCIENCE TO REGULATORY STATUTE

¹ Instituto Universitário de Ciências da Saúde, CESPU, Avenida Central da Gandra, n.º 1317, 4585-116 Gandra PRD, Portugal

² Laboratório de Bromatologia, Farmacognosia e Ciências Analíticas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Polo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal

Sara Moreira^{1*}  ; Mari Abreu¹  ; Helena Real¹  ; Maria João Campos² 

RESUMO

A manipulação da microbiota gastrointestinal tem sido descrita como uma estratégia valiosa para a promoção da saúde. Os pós-bióticos são definidos como preparações de microrganismos inanimados e/ou os seus componentes, capazes de conferir um benefício de saúde no hospedeiro, e surgem como uma inovação promissora, tanto pelas suas vantagens e potenciais aplicações enquanto alternativas mais seguras aos probióticos, como pela sua facilidade de manipulação. Assim, a presente revisão pretende explorar não só os seus mecanismos de ação, mas também analisar a regulamentação aplicável. A literatura evidencia os efeitos benéficos associados ao consumo destas preparações no âmbito da imunomodulação, no fortalecimento da barreira epitelial, e na atividade antimicrobiana. A crescente atenção sobre os pós-bióticos sublinha, também, a necessidade do desenvolvimento de regulamentação harmonizada na União Europeia, por forma a garantir a uniformização dos requisitos para a colocação destes produtos no mercado, tendo em vista a segurança do consumidor.

PALAVRAS-CHAVE

Atividade antimicrobiana, Barreira epitelial, Estatuto regulamentar, Imunomodulação, Microbiota intestinal, Pós-bióticos

*Endereço para correspondência:

Sara Moreira
Instituto Universitário de Ciências da Saúde, CESPU, Avenida Central da Gandra, n.º 1317, 4585-116 Gandra PRD, Portugal
sarafrn.pro@gmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 10 de dezembro de 2024
Aceite a 30 de junho de 2025

ABSTRACT

The manipulation of gastrointestinal microbiota has been described as a valuable strategy for health promotion. Postbiotics are defined as preparations of inactivated microorganisms and/or their components that can confer health benefits to the host. They emerge as a promising innovation, both for their advantages and potential applications as safer alternatives to probiotics, as well as for their ease of manipulation. Thus, the present review aims to explore not only its mechanisms of action but also to analyze the applicable regulation. Studies highlight the beneficial effects associated with the consumption of these preparations in the areas of immunomodulation, strengthening of the epithelial barrier, and antimicrobial activity. The growing attention to postbiotics also underscores the need for the development of harmonized regulations in the European Union, to ensure standardized requirements for the marketing of these products and to safeguard consumer safety.

KEYWORDS

Antimicrobial activity, Epithelial barrier, Regulatory status, Immunomodulation, Gut microbiota, Postbiotics

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal designa o conjunto de microrganismos que povoam o trato gastrointestinal e, através de uma relação de simbiose com o hospedeiro, mantêm a homeostase. A manipulação destes microrganismos é sugerida como uma ferramenta valiosa para a alteração de diversos aspetos da saúde. Evidências emergentes indicam que uma disbiose aumenta o risco de infeções por vários patogénicos e contribui para o desenvolvimento de inúmeras doenças incluindo diarreia, síndrome do intestino irritável, cancro colorretal, distúrbios metabólicos e obesidade (1-6).

Segundo as definições científicas da *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP), o termo «prebiótico» designa um substrato

que é seletivamente utilizado pelos microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício de saúde, e a classificação «probiótico» diz respeito a microrganismos vivos capazes de produzir benefícios na saúde, quando consumidos nas quantidades adequadas (7, 8). Em 2019, com o objetivo de estabelecer uma base para desenvolvimentos futuros, e tendo em vista a determinação de um significado consensual passível de conduzir a esclarecimentos no âmbito regulamentar, promover inovação, e desenvolver novos produtos, a Associação definiu «pós-biótico» como descrito na Tabela 1 (9).

Os pós-bióticos têm atraído atenção devido às suas vantagens e potenciais aplicações enquanto alternativas mais seguras aos probióticos. Apesar de serem amplamente

conhecidos pelos seus efeitos benéficos, os probióticos também podem representar um risco para pessoas imunocomprometidas, ou para pacientes com alterações na barreira epitelial, devido à possibilidade de translocação sistémica. Além disso, para que exerçam os seus efeitos positivos, é necessário que encontrem as condições adequadas, uma vez que competem com a microbiota do hospedeiro pelos nutrientes. Adicionalmente, é fundamental que as células bacterianas permaneçam viáveis até chegarem ao trato gastrointestinal. Já os pós-bióticos, destacam-se pelas suas propriedades funcionais e baixa toxicidade, assim como por serem opções interessantes para a incorporação em produtos alimentares, por terem uma vida útil mais longa e condições de armazenamento não tão rigorosas, quando comparados a microrganismos vivos (3, 10, 11). Assim, a presente revisão pretende explorar não só os mecanismos de ação dos pós-bióticos e respetivos efeitos fisiológicos que decorrem do seu consumo, mas também analisar a regulamentação aplicável, por forma a compreender os benefícios e limitações associadas não só à utilização destas preparações na prática clínica, e ainda à colocação de produtos alimentares contendo estas preparações no mercado da União Europeia.

METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica foi efetuada por 2 autores, com recurso a pesquisa nas bases de dados *Pubmed*, na plataforma da União Europeia EUR-Lex, no *European Food Safety Authority (EFSA) Journal - Wiley Online Library* e, adicionalmente, pesquisa manual na página online do *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*, entre setembro e outubro de 2024. A Tabela 2 descreve o método de revisão bibliográfica utilizado, no que respeita ao conteúdo científico. Após a primeira fase, tendo em conta o grande volume de informação, a pesquisa foi segmentada, tendo por base os conceitos mais frequentemente abordados na primeira fase. Os estudos foram avaliados quanto à adequação do título ao âmbito e, sempre que o parâmetro anterior foi considerado válido, analisado o resumo destes.

Mediante pertinência, também foram analisadas as referências dos artigos científicos selecionados como relevantes. No total, foram utilizados 18 artigos científicos, 5 regulamentos, 1 documento de orientação de aplicação de regulamento da autoria da comissão europeia, 8 pareceres da EFSA e 2 documentos provenientes de plataformas das autoridades competentes de Estados-Membros da União Europeia.

Imunomodulação

O efeito imunomodulador dos pós-bióticos tem vindo a ganhar destaque como um mecanismo promissor para a promoção da saúde e prevenção de diversas doenças relacionadas com o sistema imunitário. Frequentemente associados a este efeito incluem-se os metabolitos de bactérias probióticas, como os exopolissacarídeos (EPS) e os ácidos gordos de cadeia curta (AGCC). Os EPS são descritos como polímeros de cadeia longa, compostos por unidades repetitivas de açúcares ou derivados de açúcares, produzidos predominantemente por bactérias ácido-láticas (LAB), como as pertencentes aos géneros *Lactobacillus* e *Streptococcus* (12, 13). Entre os efeitos positivos para a saúde destaca-se a sua atividade antioxidante. Estudos sugerem que os EPS induzem a atividade de enzimas antioxidantes, como a catalase e a superóxido dismutase, que protegem as células contra o stress oxidativo e diminuem os níveis de malondialdeído (um marcador de peroxidação lipídica), indicando proteção das membranas celulares (14). Pesquisas mostram que os EPS são altamente capazes de estimular a proliferação e a atividade de células do sistema imunológico, como macrófagos e linfócitos, resultando num aumento da produção de citocinas que regulam a resposta imune. Por outro lado, os EPS ajudam a equilibrar as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, prevenindo reações imunes excessivas que podem conduzir a inflamações crónicas (15, 16). Um estudo recente, que pretendeu investigar as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias de EPS extraídos de *Lactiplantibacillus*

Tabela 1

Definição consensual e desconstrução do significado da palavra «pós-biótico». Adaptado de Salminen S, 2021.

PÓS-BIÓTICO	
	Preparação de microrganismos inanimados e/ou os seus componentes, capazes de conferir um benefício de saúde no hospedeiro.
«biótico»	Denota a relação com organismos vivos.
«pós»	Expressa a noção de momento posterior – neste caso, pós-vida.
«preparação de microrganismos»	Intencionalmente distante do termo «microrganismos», pretende reconhecer que uma formulação específica incluindo a biomassa microbiana, matrizes, e métodos de inativação, podem desempenhar um papel fundamental no efeito benéfico associado.
«inanimado»	Não deve ser confundido com outros semelhantes, como «inativado», já que o segundo pode sugerir a utilização de um material inerte.
«componentes»	Reconhece que os efeitos benéficos decorrentes do consumo de pós-bióticos podem ser mediados por uma variedade de diferentes partes da célula – sejam elas fragmentos, ou a própria célula intacta.

Tabela 2

Método de revisão utilizado para pesquisa nas bases de dados do *Pubmed*

		PALAVRAS-CHAVE	FILTROS	RESULTADOS
1ª fase	Revisão generalista	(A) "postbiotic" e "human health"	• 2019-2024; • revisões e revisões sistemáticas; e • disponíveis na íntegra de forma gratuita.	(A) pré-filtros: 459 (A) pós-filtros: 168
	Introdução ao tema	(B) "postbiotic" ou "heat-killed" e "gut microbiota"	• 2019-2024; • estudos clínicos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados; e • disponíveis na íntegra de forma gratuita.	(B) pré-filtros: 693 (B) pós-filtros: 17
2ª fase	Descrição dos efeitos fisiológicos	(C) "postbiotic" ou "heat-killed" e "intestinal epithelial barrier" (D) "postbiotic" ou "heat-killed" e "short chain fatty acids" (E) "postbiotic" ou "heat-killed" e "antimicrobial"	• 2019-2024; • livros e documentos, estudos clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, revisões e revisões sistemáticas; e • disponíveis na íntegra de forma gratuita.	(C) pré-filtros: 54 (C) pós-filtros: 32 (D) pré-filtros: 203 (D) pós-filtros: 57 (E) pré-filtros: 1 288 (E) pós-filtros: 44

plantarum Z-1 mostra que os EPS conseguem reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , IL-6 e TNF- α , regulando negativamente a expressão do mRNA dessas citocinas, o que pode estar ligado à sua capacidade de modular a atividade do NF- κ B, e contribuir para a ativação da resposta anti-inflamatória dos macrófagos RAW 264.7 (14). A defesa contra agentes patogénicos é também uma função essencial dos EPS, pois ao fortalecer a barreira imunológica, dificultam assim a sua colonização (16).

Os AGCC são metabolitos que se formam essencialmente a partir da fermentação da fibra dietética, realizada por bactérias benéficas da microbiota intestinal. Os principais AGCC incluem o acetato, propionato e o butirato, sendo o último o mais relevante para a saúde intestinal. Dados revelam que o butirato atua como a principal fonte de energia para as células epiteliais do cólon, promovendo o seu crescimento e auxiliando na manutenção da integridade da barreira intestinal, pelo que, também exerce uma atividade anti-inflamatória ao modular a função das células imunológicas e ao reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, através da interação com recetores acoplados às proteínas G (GPCRs), que contribuem para a regulação das respostas imunológicas no intestino (17, 18). Os AGCC também desempenham um papel vital na interação intestino-cérebro. Lange O. *et al.* referem que os AGCC são detetados no líquido cefalorraquidiano e conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, melhorando a sua integridade e tornando-a menos permeável. Além disso, os AGCC interagem com recetores de células enteroendócrinas, induzindo a secreção de neurotransmissores como o ácido γ -aminobutírico (GABA) e a serotonina, o que pode resultar em melhorias do desenvolvimento cognitivo e da memória (17). Outro aspeto importante dos pós-bióticos é o seu potencial anticancerígeno. Segundo Balendra V. *et al.*, estes compostos, quando utilizados em combinação com terapias oncológicas, promovem a manutenção de bactérias benéficas, facilitam a recuperação após cirurgias oncológicas e ajudam a prevenir infeções, resultando numa redução do tempo de internamento. Além disso, demonstram ser eficazes na atenuação de efeitos secundários associados a tratamentos convencionais, como náuseas e diarreia. No cancro colorretal, uma desregulação das bactérias intestinais e proliferação de patógenos como *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis* e *Enterococcus faecalis* pode induzir o crescimento tumoral e influenciar o sistema imunológico por meio da libertação de toxinas e estimulação de várias vias metabólicas (11).

Efeito na Barreira do Epitélio Intestinal

A integridade do epitélio intestinal é fundamental para a manutenção da homeostase. De facto, a disbiose da microbiota intestinal, promovida pela alteração da função do epitélio intestinal, e vice-versa, está envolvida na patogénese de várias doenças, como doenças intestinais, distúrbios metabólicos e doenças autoimunes (19, 20-22).

Na sua revisão, Balendra V. *et al.* realça a capacidade dos pós-bióticos em fortalecer a integridade da barreira intestinal, diminuir a permeabilidade a agentes nocivos, bem como estimular as células caliciformes e, por isso, influenciar a produção de muco no intestino. Refere, ainda, a capacidade dos pós-bióticos em estimular seletivamente o crescimento de bactérias benéficas no intestino (11). De acordo com a hipótese do intestino permeável, as bactérias do intestino podem atravessar a barreira epitelial e entrar na corrente sanguínea, podendo resultar em consequências sistémicas. No seu estudo, Moosavi *et al.*, tendo por base o objetivo de investigar o papel de *Faecalibacterium prausnitzii* e das suas vesículas extracelulares (EVs) em disfunções metabólicas, concluíram que a utilização das EVs do microrganismo podem ser consideradas uma alternativa interessante em casos nos

quais as bactérias viáveis podem ser prejudiciais à saúde humana, como acontece, por exemplo, em pacientes com imunodeficiência, ou quando a barreira intestinal está comprometida. As EVs podem difundir-se através da camada mucosa e interagir com o hospedeiro, evitando o perigo de sepsis. Adicionalmente, e contrariamente aos resultados obtidos com a utilização do microrganismo viável, as EVs aumentaram a atividade da barreira através da regulação genética das proteínas *tight junctions* (TJ) - proteína *tight junction 1* (ZO-1) e ocludinas (OCLN) - no epitélio intestinal (21). Estes resultados promissores revelaram-se ainda concordantes com aqueles obtidos por Xie, *et al.*, que sublinharam o efeito positivo de *Lactobacillus paracasei* inativadas pelo calor, num modelo de monocamadas de células Caco-2 induzidas com lipopolissacarídeo (LPS) já que, ao aumentarem a expressão genética de proteínas TJ em células desafiadas com LPS - ZO-1, OCLN e claudina (CLN-1) - conduziram à melhoria da homeostase da barreira epitelial intestinal e à redução da permeabilidade paracelular (23). Também Watanabe *et al.* demonstrou, num estudo com enfoque no efeito do *Lactiplantibacillus plantarum* inativado pelo calor, um aumento da expressão do gene ZO-1 em ratinhos tratados com o pós-biótico (24). Noutro ensaio clínico randomizado que pretendeu avaliar o efeito de um pós-biótico resultante da fermentação de papa de aveia com *Lactobacillus plantarum* 299v (ReFerm®), um produto alimentar contendo grandes quantidades de AGCC e outros metabolitos microbianos, foi confirmado que, *in vitro*, o pós-biótico reduziu as permeabilidades paracelular e transcelular, e aumentou a resistência elétrica transepitelial em células Caco-2 (20). Adicionalmente, num estudo que utilizou um pós-biótico de *Lactobacillus paracasei* CNCM I-5220 (LP-PBF), foi demonstrado, *in vitro*, que o LP-PBF restaurou a morfologia das TJ previamente alteradas após exposição a *Salmonella typhimurium* e, *in vivo*, que o LP-PBF protegeu a barreira vascular intestinal e bloqueou a disseminação de *S. typhimurium* na corrente sanguínea. Em acrescento, verificou-se não só interação LP-PBF-células do hospedeiro, mas, também, diretamente com *S. typhimurium*, bloqueando a formação do seu biofilme (19).

Atividade Antimicrobiana

A resistência a antibióticos tem vindo a aumentar de forma alarmante, tendo-se tornado um problema para a saúde pública. À medida que as bactérias se adaptam e desenvolvem resistência a estes medicamentos, torna-se imperativo encontrar novas alternativas que assegurem a eficácia dos tratamentos. Neste contexto, os pós-bióticos emergem como uma ferramenta promissora (25).

Aghebati-Maleki L. *et al.*, descrevem que alguns pós-bióticos podem apresentar efeitos antimicrobianos diretos ao selar a barreira intestinal, impedindo a entrada de microrganismos patogénicos no organismo. Além disso, ligam-se competitivamente aos receptores das células intestinais que são normalmente utilizados por bactérias patogénicas para aderir e invadir os tecidos, dificultando assim a sua colonização. Por outro lado, influenciam a expressão genética do hospedeiro, ao modular a resposta imunitária e a produção de substâncias protetoras (26). Segundo Belguesmia *et al.* e Kim *et al.* as bacteriocinas isoladas de estirpes de *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus taiwanensis* desempenham uma atividade inibitória contra o crescimento de *E. coli* e *Salmonella gallinarum* e *E. coli* enteropatogénica (27). Pesquisas apontam para o facto dos AGCC promoverem a acidificação do ambiente intestinal, contribuindo desta forma para a inibição do crescimento de microrganismos prejudiciais (26). O Indol-3-carboxaldeído também parece desempenhar um papel relevante nesta matéria. Este pós-biótico é capaz de ativar as células linfóides inatas tipo 3 (ILC3) que, através do receptor de hidrocarbonetos arílicos

(AhR), produzem interleucina-22 (IL-22), que ao ser detectada pelas células epiteliais do intestino, vai estimular a produção de peptídeos antimicrobianos e, desse modo, regulam localmente a presença de microrganismos que auxiliam na prevenção de infeções. De acordo com a revisão de Puccetti M. *et al.*, alguns tipos de indol, exercem um papel crucial na modulação da sinalização por *quorum sensing* (QS), regulando a capacidade das bactérias de provocar doenças e de ativar genes que lhes conferem resistência a tratamentos antibióticos (25). Um outro estudo que pretendeu investigar o efeito do propionato e do butirato na formação de biofilmes de *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* (*S. Typhimurium*) SL1344, revela que estes compostos, e em especial o butirato, não só favorece a redução do QS, como parece ter efeitos inibitórios notáveis sobre a formação de biofilmes, frequentemente associados à transferência horizontal de genes (THG) (28). Os EPS isolados de bacilos de bactérias do ácido láctico também surgem como aliados na inibição de biofilmes, nomeadamente, em *E. coli* patogénica e *S. aureus* (27).

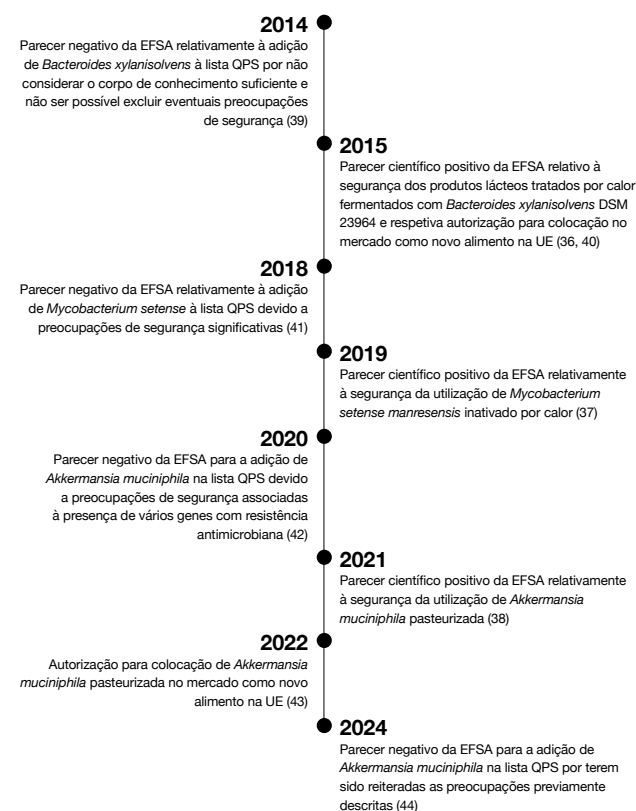
Estatuto Regulamentar

Embora os termos «prebiótico» e «probiótico» sejam conhecidos pelos consumidores, a União Europeia (UE) encontra-se numa situação única quanto à utilização destas designações. Num documento que serve o propósito de orientar a implementação do Regulamento relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos, a Comissão Europeia (CE) explica que a afirmação de que um produto contém prebióticos e/ou probióticos deve ser entendida como uma alegação de saúde, por sugerir a associação entre o consumo destes ingredientes, e um benefício de saúde (29). Na ausência de legislação harmonizada e de clareza na definição regulamentar, alguns Estados-Membros adotaram normas técnicas com o objetivo de permitir, ou proibir, a utilização destes termos nos rótulos e na comunicação dos produtos alimentares. Em Espanha, por exemplo, a utilização do termo «probiótico» é considerada legalmente conforme, por motivos de Reconhecimento Mútuo e, em Itália, vigoram diretrizes que permitem a utilização da alegação mediante o cumprimento de algumas condições de uso (30, 31). À data não existe, na UE, regulamentação específica para, ou que englobe, os pós-bióticos.

Com respeito a alegações associadas a prebióticos, podem ser feitas declarações de propriedades nutricionais relativas à fibra, sempre que sejam cumpridas as disposições estabelecidas no Regulamento aplicável (32). Adicionalmente, para que a sua utilização seja autorizada, os prebióticos devem ter um histórico de consumo seguro e significativo na alimentação humana na UE antes de 15 de maio de 1997 (33). O estatuto de *Quality Presumption of Safety* (QPS) reflete o parecer positivo da *European Food Safety Authority* (EFSA) quanto à segurança da introdução intencional de microrganismos na cadeia alimentar humana e animal, na UE. A colocação no mercado de produtos contendo microrganismos listados como QPS pela EFSA é bastante direta e não requer que o produto que os contém seja submetido a uma avaliação prévia quanto a este parâmetro. Por outro lado, microrganismos que não estão bem definidos, para os quais foram identificadas algumas preocupações de segurança, ou para os quais não é possível concluir se representam um risco para os seres humanos, animais ou o ambiente, não são considerados adequados para o estatuto de QPS. Ainda que não constitua dispensa ao comprovativo de histórico de consumo, é esta lista que, na ausência de legislação harmonizada, serve de referência para os microrganismos autorizados para serem utilizados como probióticos (34). No que concerne a alegações autorizadas para alimentos que contenham algum destes ingredientes, e embora a EFSA tenha

Figura 1.

Cronologia de eventos relevantes no âmbito da colocação segura de pós-bióticos no mercado



EFSA: *European Food Safety Authority*
QPS: *Quality Presumption of Safety*
UE: União Europeia

emitido vários pareceres desfavoráveis na avaliação de pedidos neste âmbito, encontra-se atualmente aprovada uma alegação de saúde que estabelece a relação causa-efeito entre a presença de culturas vivas no iogurte ou leite fermentado, e a melhoria da digestão da lactose do produto em indivíduos com dificuldade em digerir lactose, se satisfeitas algumas condições adicionais (35). Quanto aos pós-bióticos não existe, de momento, uma lista harmonizada específica para microrganismos inativados autorizados, ou alegações de saúde autorizadas. À data, foram emitidos, após pedido da CE, três pareceres acerca da utilização de diferentes microrganismos inativados pela EFSA, de acordo com o Regulamento relativo a novos alimentos. Todas as avaliações resultaram em pareceres positivos (36-38). A Figura 1 resume os acontecimentos no âmbito legal para os pós-bióticos candidatos ao estatuto de novo alimento autorizado.

Análise Crítica

No que concerne ao efeito dos pós-bióticos no fortalecimento da barreira do epitélio intestinal, muitos autores referem a necessidade de elaborar mais estudos neste âmbito que procurem esclarecer os mecanismos e vias metabólicas associadas aos efeitos reportados. A imunomodulação, por sua vez, é referida em associação aos efeitos anticancerígenos atribuídos aos pós-bióticos. A literatura científica indica que estes podem influenciar a resposta imunológica, mas são necessárias mais pesquisas para entender como realmente atuam no combate ao cancro e quais as vias bioquímicas envolvidas neste processo. Além disso, a eficácia antitumoral dos pós-bióticos parece estar relacionada com o microrganismo específico de onde são extraídas as preparações, com as características dos próprios pós-

-bióticos e o órgão-alvo afetado, sublinhando a importância de uma escolha rigorosa dos microrganismos para maximizar os benefícios terapêuticos (45). Os pós-bióticos também apresentam uma eficácia antimicrobiana que os torna particularmente notáveis. Contudo, essa atividade parece ser influenciada por diversos fatores, como o tipo de microrganismo de origem, a natureza da bactéria-alvo, tendo sido registada uma resistência superior a estes efeitos pelas gram-positivas, em comparação com as gram-negativas, e a concentração ideal de pós-bióticos, que pode variar e não se traduz numa relação dose-resposta linear (26). Adicionalmente, a grande maioria dos estudos disponíveis são pré-clínicos, realizados em modelos animais ou *in vitro*, o que limita a extrapolação dos resultados para a prática clínica na população humana.

Quanto à colocação no mercado de produtos contendo pós-bióticos, e uma vez que a sua definição consensual pressupõe, tal como acontece com os prebióticos e probióticos, que do consumo do pós-biótico decorra um benefício comprovado para a saúde, a interpretação é a que o uso deste termo exigiria, também, um parecer científico positivo para alegações de saúde associados ao consumo de pós-bióticos emitidos pela EFSA, e consequente adição das mesmas à lista da união para o efeito. Neste momento, uma vez que não existem alegações de saúde autorizadas para os pós-bióticos, e na ausência de outras disposições com valor jurídico para além das previamente descritas, parece plausível deduzir que, por analogia, não se reúnem as condições para atestar à utilização segura da designação no espaço intracomunitário. Em acrescento, e tal como acontece com prebióticos e probióticos, também os pós-bióticos estão sujeitos à regulamentação de novos alimentos na UE. Na avaliação de segurança da EFSA que reprovava a adição do microrganismo *Bacteroides xylanisolvens* à lista QPS, a Autoridade afirma: “Embora não tenham sido observadas preocupações com a segurança, os estudos publicados são insuficientes para excluí-las. As coortes humanas utilizadas nos estudos-piloto eram pequenas e utilizaram bactérias inativadas em voluntários saudáveis. Esta é uma limitação para o uso de estirpes desta espécie como probióticos, que, por definição, precisam estar vivas” (39). Adicionalmente, e depois de ter emitido, em 2021, o parecer positivo para a introdução de *Akkermansia muciniphila* pasteurizada na cadeia alimentar, a Autoridade decidiu manter a decisão de não incluir *Akkermansia muciniphila* vivo na lista QPS, na sua mais recente revisão datada a 2024 (38, 43). Para além disso, e apesar de, em 2018, a EFSA ter rejeitado a hipótese de incluir *Mycobacterium setense* na lista QPS, considerou segura a utilização de *Mycobacterium setense* manresensis inativado por calor (40, 37). Estas informações sugerem que as conclusões de segurança traçadas para um determinado microrganismo vivo podem não ser necessariamente transferíveis para o mesmo microrganismo inativado, e vice-versa. Como tal, a evidência não parece excluir diretamente a hipótese de que, para a um determinado microrganismo para o qual ainda não exista um parecer prévio de utilização nessas mesmas condições, ou um histórico de consumo humano significativo e anterior a 15 de maio de 1997, seja aplicável o processo legalmente previsto de consulta às autoridades para determinação do estatuto de novo alimento.

CONCLUSÕES

Os pós-bióticos apresentam um potencial significativo na melhoria da saúde humana. Contudo, é imprescindível que ocorram avanços na investigação científica, para superar as limitações atuais e garantir que os benefícios associados aos pós-bióticos possam ser plenamente utilizados na prática clínica e na promoção da saúde pública. A clarificação dos mecanismos de ação e a criação de

normas regulamentares harmonizadas são fatores fundamentais para estabelecer bases consistentes para futuras aplicações terapêuticas e nutricionais, bem como para a colocação de produtos inovadores no mercado sem o comprometimento da segurança do consumidor.

CONFLITO DE INTERESSES

MJ, HR, MA: Não declara nenhum conflito de interesses; SM: Não considerando que configure conflito de interesses, por motivos de transparência, informa que colabora com uma empresa privada do setor de atividade alimentar (vínculo contratual de trabalho).

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

SM, MA: Pesquisa e seleção bibliográfica, e redação do artigo; MJC, HR: Revisão da redação do artigo. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanihiro R, Yuki M, Sakano K, Sasai M, Sawada D, Ebihara S, Hirota T. Effects of Heat-Treated *Lactobacillus helveticus* CP790-Fermented Milk on Gastrointestinal Health in Healthy Adults: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2024 Jul 10;16(14):2191.
2. Rodriguez-Herrera A, Tims S, Polman J, Rubio RP, Hoyos AM, Agosti M, Lista G, Corvaglia LT, Knol J, Roeselers G, Navero JLP. Early-life fecal microbiome and metabolome dynamics in response to an intervention with infant formula containing specific prebiotics and postbiotics. *American Journal of Physiology*. 2022 May 10;322(6):571-582.
3. Guo S, Ma T, Kwok LY, Quan K, Li B, Wang H, Zhang H, Menghe B, Chen Y. Effects of postbiotics on chronic diarrhea in young adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial assessing clinical symptoms, gut microbiota, and metabolite profiles. *Gut Microbes*. 2024 Aug 16;16(1):2395092.
4. Beteri B, Barone M, Turroni S, Brigidi P, Tzortzis G, Vulevic J, Sekulic K, Motei DE, Costabile A. Impact of Combined Prebiotic Galacto-Oligosaccharides and *Bifidobacterium breve*-Derived Postbiotic on Gut Microbiota and HbA1c in Prediabetic Adults: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2024 Jul 10;16(14):2205.
5. Companys J, Calderón-Pérez L, Pla-Pagà L, Llauredó E, Sandoval-Ramirez BA, Gosalbes MJ, Arregui A, Barandiaran M, Caimari A, Bas JM, Arola L, Valls RM, Solà R, Pedret A. Effects of enriched seafood sticks (heat-inactivated *B. animalis* subsp. *lactis* CECT 8145, inulin, omega-3) on cardiometabolic risk factors and gut microbiota in abdominally obese subjects: randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*. 2022 May 28;61(7):3597-3611.
6. Ivashkin V, Maev I, Poluektova E, Sinitsa A, Avalueva E, Mnatsakanyan M, Simanenkova V, Karpeeva J, Kopylova D, Kuprina I, Kucheryavy Y, Lapina T, Solovyeva O, Soom M, Cheremushkina N, Maevskaya E, Maslennikov R. Efficacy and Safety of Postbiotic Contained Inactivated *Lactobacillus reuteri* (*Limosilactobacillus reuteri*) DSM17648 as Adjuvant Therapy in the Eradication of *Helicobacter pylori* in Adults With Functional Dyspepsia: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2024 Jul 18;15(9):1.
7. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. *Prebiotics* [Internet]. Sacramento: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics;2020.
8. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. *Prebiotics* [Internet]. Sacramento: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics;2020.
9. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, Sanders ME, Shamir R, Swann JR, Szajewska H, Vinderola G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature reviews gastroenterology & hepatology*. 2021 Sep;18:649-667.
10. Komatsu Y, Miura H, Iwama Y, Urita Y. Beneficial Effect of Heat-Killed Lactic Acid Bacterium *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 on Temporal Gastroesophageal Reflux-Related Symptoms in Healthy Volunteers: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study. *Nutrients*. 2024 Apr 20;16(8):1230.

11. Balendra V, Rosenfeld R, Amoroso C, Castagnone C, Rossino MG, Garrone O, Ghidini M. Postbiotics as Adjuvant Therapy in Cancer Care. *Nutrients*. 2024 Jul 24;16(15):2400.
12. Thorakkattu P, Khanashyam AC, Shah K, Babu KS, Mundanat AS, Deliephan A, Deokar GS, Santivarangkna C, Nirmal NP. Postbiotics: Current Trends in Food and Pharmaceutical Industry. *Foods*. 2024 Oct 5;11(19):3094.
13. Hemamalini K, Chavhan AB, Babitha B, Madhavi J, Verma MK. Human gut microbial ecology and association with postbiotics; prophylactic and diagnostic application. Elsevier. 2024 Feb 13;38:71-81.
14. Xu Q, Wang MM, Li X, Ding YR, Wei XY, Zhou T. Antioxidant and anti-inflammatory activities and action mechanisms of exopolysaccharides from *Lactiplantibacillus plantarum* Z-1. Elsevier. 2024 Oct 3;62:105247.
15. Kiššová Z, Mudroňová D, Link R, Tkáčiková L. Immunomodulatory effect of probiotic exopolysaccharides in a porcine in vitro co-culture model mimicking the intestinal environment on ETEC infection. *Veterinary Research Communications*. 2023 Oct 24;48:705-724.
16. Fesseha H, Yilma T, Mekonnen E. Postbiotics and their role in healthy life. *Journal of Life Science and Biomedicine*. 2022 Jul 25;12(4):64-76.
17. Lange O, Proczko-Stepaniak M, Mika A. Short-Chain Fatty Acids—A Product of the Microbiome and Its Participation in Two-Way Communication on the Microbiome-Host Mammal Line. *Current Obesity Reports*. 2023 May 19;12(2):108-126.
18. Shin Y, Han S, Kwon J, Ju S, Choi TG, Kang I, Kim SS. Roles of Short-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023 Oct 21;15(20):4466.
19. Algieri F, Tanaskovic N, Rincon CC, Notario E, Braga D, Pesole G, Rusconi R, Penna G, Rescigno M. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-5220-derived postbiotic protects from the leaky-gut. *Frontiers in Microbiology*. 2023 Mar 20;14:1157164.
20. Bednarska O, Biskou O, Israelsen H, Winberg ME, Walter S, Keita AV. A postbiotic fermented oat gruel may have a beneficial effect on the colonic mucosal barrier in patients with irritable bowel syndrome. *Frontiers in Nutrition*. 2022 Dec 8;9:1004084.
21. Moosavi SM, Sepahi AA, Mousavi SF, Vaziri F, Siadat SD. The effect of *Faecalibacterium prausnitzii* and its extracellular vesicles on the permeability of intestinal epithelial cells and expression of PPARs and ANGPTL4 in the Caco-2 cell culture model. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020 Aug 15;19(2):1061-1069.
22. Malek A, Badi SA, Karimi G, Bizouarn T, Irian S, Siadat SD. The effect of *Bacteroides fragilis* and its postbiotics on the expression of genes involved in the endocannabinoid system and intestinal epithelial integrity in Caco-2 cells. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2023 Aug 1;22(2):1417-1424.
23. Xie Z, Zhang G, Liu R, Wang Y, Tsiapleva AN, Zhang L, Han J. Heat-Killed *Lactocaseibacillus paracasei* Repairs Lipopolysaccharide-Induced Intestinal Epithelial Barrier Damage via MLCK/MLC Pathway Activation. *Nutrients*. 2023 Apr 4;15(7):1758.
24. Watanabe M, Nakai H, Tatsuya O, Kawasaki K, Murosaki S, Hirose Y. Beneficial effect of heat-killed *Lactiplantibacillus plantarum* L-137 on intestinal barrier function of rat small intestinal epithelial cells. *Scientific Reports*. 2024 May 29;14:12319.
25. Puccetti M, Xiroudaki S, Ricci M, Giovagnoli S. Postbiotic-Enabled Targeting of the Host-Microbiota-Pathogen Interface: Hints of Antibiotic Decline?. *Pharmaceutics*. 2020 Jul 4;12(7):624.
26. Aghebati-Maleki L, Hasanrezhad P, Abbasi A, Khani N. Antibacterial, Antiviral, Antioxidant, and Anticancer Activities of Postbiotics: A review of Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021 Jun 6;12(2):2629-2645.
27. Aggarwal S, Sabharwal V, Kaushik P, Joshi A, Aayushi A, Suri M. Postbiotics from emerging concept to application. *Frontiers in Sustainable Food Systems*. 2022 Sep 21;6:887642.
28. Liu J, Qin N, Ren X, Xia X. Propionate and Butyrate Inhibit Biofilm Formation of *Salmonella Typhimurium* Grown in Laboratory Media and Food Models. *Foods*. 2022 Nov 3;11(21):3493.
29. Standing Committee on the Food Chain and Animal Health. Guidance on the Implementation of Regulation N° 1924/2006 on Nutrition and Health Claims Made on Foods. 2004 Dec 20. Disponível em: https://food.ec.europa.eu/document/download/d6ea197f-3073-4d97-a525-7d462325eda6_en?filename=labelling_nutrition_claim_reg-2006-124_guidance_en.pdf.
30. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Probióticos en los alimentos (revisión 1) [Internet]. Madrid: AESAN;2020. Disponível em: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/Probioticos_alimentos.pdf.
31. Ministero della Salute, Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione - Ufficio 4. Guidelines on Probiotics and Prebiotics. Mar 2018. Disponível em: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_ulterioriallegati_ulterioreallegato_0_alleg.pdf.
32. Regulamento (CE) n.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de Dezembro de 2006, relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos. JO L 404 de 30.12.2006, p. 9-25.
33. Regulamento (UE) 2015/2283 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de novembro de 2015, relativo a novos alimentos, que altera o Regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho e que revoga o Regulamento (CE) n.º 258/97 do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 1852/2001 da Comissão. JO L 327 de 11.12.2015, p. 1-22.
34. Cerk K and Aguilera-Gomez M, 2022. Microbiota analysis for risk assessment: evaluation of hazardous dietary substances and its potential role on the gut microbiome variability and dysbiosis. *EFSA Journal*. 2022;20(S1):e200404, 16 p.
35. Regulamento (UE) n.º 432/2012 da Comissão, de 16 de maio de 2012, que estabelece uma lista de alegações de saúde permitidas relativas a alimentos que não referem a redução de um risco de doença ou o desenvolvimento e a saúde das crianças. JO L 136 de 25.5.2012, p. 1-40.
36. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the safety of 'heat-treated milk products fermented with *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23964' as a novel food. *EFSA Journal*. 2015;13(1):3956, 18 pp.
37. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens), Turck D, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, Maciuk A, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Pelaez C, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsaouri S, Vinceti M, Cubadda F, Engel KH, Frenzel T, Heinonen M, Marchelli R, Neuhaus-Berthold M, Poulsen M, Sanz Y, Schlatter JR, van Loveren H, Sun Q, Gelbmann W and Knutsen HK. Scientific Opinion on the safety of heat-killed *Mycobacterium setense manresensis* as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA Journal*. 2019;17(11):5824, 13 pp.
38. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens), Turck D, Bohn T, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Maciuk A, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Pelaez C, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsaouri S, Vinceti M, Cubadda F, Frenzel T, Heinonen M, Marchelli R, Neuhaus-Berthold M, Poulsen M, Prieto Maradona M, Schlatter JR, van Loveren H, Ackler R and Knutsen HK. Scientific Opinion on the safety of pasteurised *Akkermansia muciniphila* as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA Journal*. 2021;19(9):6780, 18pp.
39. EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards). Statement on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 1: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until October 2014. *EFSA Journal*. 2014;12(12):3938, 42 pp.
40. Regulamento de Execução (UE) 2018/1023 da Comissão, de 23 de julho de 2018, que retifica o Regulamento de Execução (UE) 2017/2470 que estabelece a lista da União de novos alimentos. JO L 187 de 24.7.2018, p. 1-133.
41. EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards), Koutsoumanis K, Allende A, Álvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M, Davies R, Hilbert F, Lindqvist R, Nauta M, Peixe L, Ru G, Simmons M, Skandamis P, Suffredini E, Cocconcelli PS, Fernández Escámez PS, Maradona MP, Querol A, Suarez JE, Sundh I, Vlak J, Barizzzone F, Correia S and Herman L. Statement on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 9: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2019. *EFSA Journal*. 2019;17(1):5555, 46 pp.
42. EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards), Koutsoumanis K, Allende A, Álvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M, Davies R, De Cesare A, Hilbert F, Lindqvist R, Nauta M, Peixe L, Ru G, Simmons M, Skandamis P, Suffredini E,

Cocconcelli PS, Fernández Escámez PS, Maradona MP, Querol A, Suarez JE, Sundh I, Vlák J, Barizzone F, Hempen M and Herman L. Statement on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 12: suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2020. EFSA Journal. 2020;18(7):6174, 42 pp.

43. Regulamento de Execução (UE) 2022/168 da Comissão de 8 de fevereiro de 2022 que autoriza a colocação no mercado de *Akkermansia muciniphila* pasteurizada como novo alimento ao abrigo do Regulamento (UE) 2015/2283 do Parlamento Europeu e do Conselho e que altera o Regulamento de Execução (UE) 2017/2470 da Comissão. JO L 28 de 9.2.2022, p. 5–9.

44. EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards), Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chermaly M, De Cesare A, Hilbert F, Lindqvist R, Nauta M, Nonno R, Peixe L, Ru G, Simmons M, Skandamis P, Suffredini E, Cocconcelli PS, Fernández Escámez PS, Maradona MP, Querol A, Suarez JE, Sundh I, Vlák J, Barizzone F, Herman, L. Update of the list of qualified presumption of safety (QPS) recommended microbiological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 20: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2024. EFSA Journal. 2024;22:e8882.

45. Heniedy AM, Mahdy DM, Elenien WIA, Mourad S, El-Kadi RA. Postbiotics as a health-promoting technique: A review article on scientific and commercial interest. Elsevier. 2024;144:6-19.