

Aplicabilidades terapêuticas de *Zymomonas mobilis* sobre fatores predisponentes das dislipidemias e do câncer colorretal: Uma revisão de literatura

Therapeutic applicability of Zymomonas mobilis on predisposing factors for dyslipidemias and colorectal cancer: A literature review

Recebido em: 11/05/2022

Aceito em: 19/07/2022

Ialy Cássia da Silva MUNIZ¹; Iasmin Ingrid da Silva MUNIZ¹;
Iran Alves da SILVA¹; Cynthia Gisele de Oliveira COIMBRA²;
Ana Catarina Simonetti MONTEIRO¹

¹Centro Universitário Tabosa de Almeida - Asces-Unita. Avenida Portugal, 584, Bairro Universitário, CEP 55016-901. Caruaru, PE, Brasil. ²Universidade Federal de Pernambuco -UFPE. Avenida Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, CEP 50670-901. Recife, PE, Brasil.
E-mail: ialycassia27@gmail.com

ABSTRACT

Zymomonas mobilis is a Gram-negative, mobile, facultatively anaerobic, and nonpathogenic bacterium that, when fermented from sucrose can produce metabolites with biologically active activities. The present study aims to identify the therapeutic applicability of *Z. mobilis* on predisposing factors of dyslipidemia and colorectal cancer through a literature review. Fructose oligomers, levan, and fructooligosaccharides (FOS) are bioactive compounds resulting from sucrose fermentation by *Z. mobilis* and have been raising interest in their potential therapeutic applications. Levan has immunomodulatory and antitumor actions on the liver and intestinal cells. FOS acts on lipid metabolism, regulating serum cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) levels, thus suppressing hepatic steatosis. This probiotic can also trigger a protective effect in the colon by inhibiting pathogenic bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Salmonella* spp. Due to the ability to control lipid metabolism dysregulation and maintain intestinal microbiota homeostasis, *Z. mobilis* can be an alternative to conventional drugs for patients presenting chronic diseases, such as dyslipidemia and colorectal neoplasms.

Keywords: dyslipidemias; colon neoplasm; *Zymomonas*; fructooligosaccharides.

RESUMO

Zymomonas mobilis é uma bactéria Gram-negativa, móvel, anaeróbia facultativa e não patogênica que quando fermentada a partir da sacarose, é capaz de produzir metabólitos com atividades biologicamente ativas. O presente estudo tem como objetivo identificar por meio de uma revisão de literatura, as aplicabilidades terapêuticas de *Z. mobilis* sobre fatores predisponentes das dislipidemias e do câncer de colorretal. Oligômeros de frutose, levana e frutooligosacarídeos (FOS) são compostos bioativos resultantes da fermentação da sacarose por *Z. mobilis* e vêm despertando interesse por suas potenciais aplicações terapêuticas. A levana possui ação imunomoduladora e antitumoral em células hepáticas e intestinais, enquanto os FOS agem no metabolismo lipídico, regulando os níveis do colesterol sérico e da lipoproteína de baixa densidade (LDL), assim suprimindo a esteatose hepática. Esse probiótico pode desencadear também um efeito protetor no cólon por sua capacidade de inibir bactérias patogênicas, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Salmonella* spp., que são capazes de provocar disbiose e alteração do trânsito intestinal. A *Z. mobilis*, por atuar no controle da desregulação do metabolismo lipídico e na manutenção da homeostase da microbiota intestinal, pode ser adotada como uma alternativa simbiótica diante dos fatores predisponentes de enfermidades crônicas, como dislipidemias e neoplasias do colorretal.

Palavras-chave: dislipidemias; neoplasia do cólon; *Zymomonas* frutooligosacarídeos.

INTRODUÇÃO

Prebióticos são ingredientes alimentares que servem como substratos para microrganismos benéficos já existentes no cólon. Probióticos são os próprios microrganismos ou os alimentos que os contêm em quantidade suficiente para que a dose diária ingerida altere a microbiota beneficiando a mesma. E quanto aos simbióticos podem ser designados como a combinação de prebióticos com probióticos, cuja sinergia produz efeitos característicos dos dois alimentos funcionais ou mais, sendo imprescindível para a promoção e manutenção da saúde do indivíduo (1).

Sob o ponto de vista fisiológico e clínico, os lipídeos biologicamente mais relevantes são os fosfolipídios, o colesterol, os triglicerídeos e os ácidos graxos. Fundamentalmente, as doenças ocasionadas em decorrência das alterações das taxas de colesterol e triglicerídeos constituem uma problemática na atualidade (2). A associação de fatores de risco cardiovascular como a dislipidemia, a obesidade e a hipertensão arterial pode resultar em diferentes graus de resistência à insulina, sendo assim provocado, principalmente, pela diminuição da Lipoproteína de Densidade

Elevada (HDL), hipertrigliceridemia e hiperlipemia pós-prandial. Neste contexto, a interligação das alterações da glicemia e do perfil lipídico têm efeitos sinérgicos, favorecendo o aumento da predisposição às dislipidemias (3).

Dentre as doenças crônicas existentes, o câncer colorretal é bastante incidente na população brasileira e mundial. A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (do inglês *International Agency for Research on Cancer - IARC*) estimou, em 2018, que este tipo de câncer deverá aumentar cerca de 75%, ultrapassando mais de 11,4 milhões de novos casos e mais de 6,1 milhões de mortes até o ano de 2040 (4). A identificação do câncer colorretal clinicamente silencioso, requer maior atenção aos sintomas ou sinais prévios, como a constipação, que é um fator predisponente ao mesmo, especialmente quando nenhum fator provocador óbvio está presente e quando outros sintomas de alarme estão presentes como o vermelho escuro sangramento retal ou presença de massa abdominal (5).

A modulação da microbiota com probióticos e prebióticos tem apresentado influência benéfica no perfil lipídico. Neste seguimento, um dos prováveis mecanismos por meio dos quais atuam é

a estimulação da produção de hidrolases de sais biliares, desencadeando a desconjugação dos mesmos, o que altera a capacidade de solubilização do colesterol reduzindo sua absorção (6,7). Também foi observado que o uso de probióticos e prebióticos resultou em melhoras no perfil inflamatório, do controle glicêmico, da massa corporal e dos níveis de marcadores imunológicos, considerados fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, além de regular o funcionamento intestinal, o que reduz a predisposição para o desenvolvimento de câncer de cólon (8-10).

Logo, probióticos, prebióticos e simbióticos, vêm recebendo importância no meio científico, por prevenirem as disbioses intestinais e apresentarem ações eficazes na prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis (7). Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo identificar, por meio de uma revisão de literatura, as aplicabilidades terapêuticas de *Zymomonas mobilis* sobre fatores predisponentes das dislipidemias e do câncer de colorretal.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa, com caráter exploratório e qualitativo, investigando aplicabilidades terapêuticas da *Zymomonas mobilis* sobre fatores predisponentes das dislipidemias e do câncer colorretal. Foram analisados trabalhos científicos publicados nas bases de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico. Para filtrar a busca foram utilizadas as palavras-chave: *Zymomonas*, dislipidemias e neoplasia do cólon. Esta revisão considerou como critérios de inclusão, artigos originais, revisões de literatura, dissertações e teses, nos idiomas português e inglês, no período de 2008 a 2020. Como critérios de exclusão, publicações que não possuíssem adequação à temática, literatura duplicada, resumos e cartas de opinião. Foram escolhidos artigos por meio da leitura criteriosa dos títulos, leitura dos resumos e por fim, os artigos restantes foram analisados na íntegra. Foram encontrados 317 estudos; destes foram descartados 63 duplicados. Após esse momento, ocorreu a leitura do título e resumo, excluindo-se 209. Posteriormente foram lidos na íntegra os artigos elegíveis, excluindo 21 es-

tudos, restando 29 estudos que fizeram parte da composição desta revisão (Figura 1).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Correlação entre o uso de probióticos e prebióticos e a prevenção de doenças. Os alimentos funcionais possuem funções básicas nutricionais e também promovem saúde. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os alimentos funcionais apresentam outros benefícios além de nutrir, pois contêm constituintes que podem auxiliar, por exemplo, na manutenção de níveis saudáveis de triglicerídeos; na proteção das células contra os radicais livres; no funcionamento do intestino; na redução da absorção do colesterol; entre outros, desde que seu consumo esteja associado a uma alimentação equilibrada e a hábitos de vida saudáveis (11).

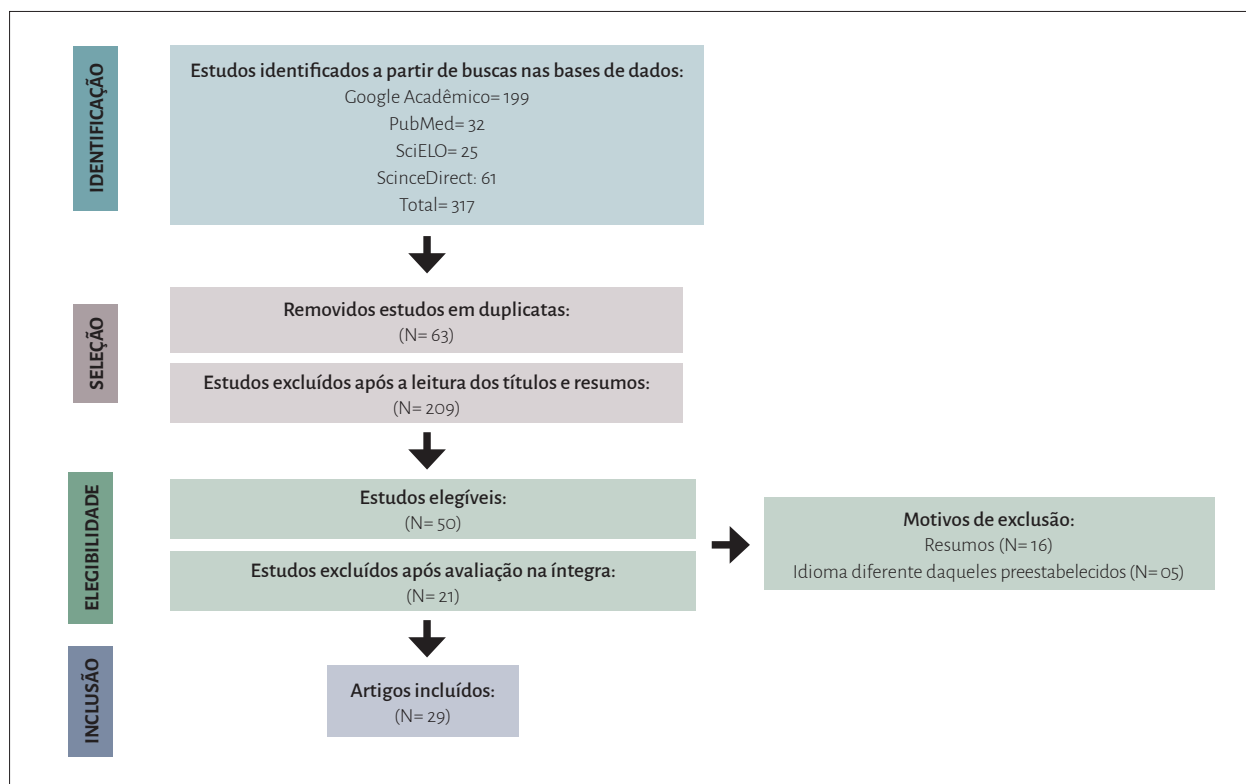
Esses produtos são regulamentados pela Resolução nº 19/1999, que aprova o regulamento técnico de procedimentos para registro de alimentos com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde em sua rotulagem (11). Os alimentos funcionais podem ser classificados de acordo com os benefícios que trazem para quem os utiliza e a divisão pode ocorrer em grupos como: ácido alfa-linolênico; ácidos graxos; catequinas; estanois e esteróis vegetais; fibras solúveis e insolúveis; flavonoides; indóis e isotiocianatos; isoflavonas; licopeno; lignanas; luteína e zeaxantina; prebióticos; probióticos; proteínas de soja, sulfetos alílicos e taninos (12).

Os prebióticos referem-se, normalmente, aos ingredientes fermentados que causam alterações específicas na composição e atividade da flora gastrointestinal e proporcionam benefícios ao hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento e a atividade de espécies bacterianas estabelecidas no cólon. A fibra prebiótica é definida como um substrato que é utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros que conferem uma promoção à saúde do consumidor (12). Os probióticos são compostos por células viáveis de microrganismos que, quando administrados em doses adequadas, conferem uma melhora na saúde do hospedeiro. Os simbióticos podem ser constituídos pela associação a qual pode ser de um ou mais probióticos com um ou mais prebióticos (1).

Os efeitos benéficos dos prebióticos e probióticos são diversos, como melhora da resistência a patógenos, estimulação do sistema imunológico, prevenção de infecções intestinais, melhora da intolerância à lactose, redução do risco de câncer de cólon, entre outros. Algumas cepas também têm demonstrado possuir mecanismos específicos, tais como: efeitos neurológicos, imunológico,

endocrinológico e produção de substâncias bioativas (13). Dentre os prebióticos mais estudados em produtos alimentícios como substitutos de gordura, destacam-se inulina, FOS e alfa-ciclodextrina, os quais não são digeridos pelo trato gastrointestinal humano e são metabolizados por microrganismos da flora intestinal resultando em ácidos graxos de cadeia curta (14).

Figura 1. Processo de triagem e seleção de artigos sobre *Zyomonas mobilis*



Microrganismos probióticos podem produzir ácido láctico e outros ácidos, os quais são capazes de reduzir o pH no lúmen do cólon, o que pode acabar estimulando o aumento da motilidade e, conseqüentemente, a diminuição do tempo de trânsito colônico (15). Outros prováveis mecanismos de ação são a produção de substâncias com atividade antimicrobiana, como as bacteriocinas, que agem diante a proliferação de outros microrganismos, os quais podem ser patogênicos. Além disso, os probióticos também podem competir por nutrientes e locais de adesão, modificando o metabolismo microbiano, aumentando ou diminuindo a atividade enzimática, estimulando a

imunidade do hospedeiro ao aumentar os níveis de anticorpos e a atividade dos macrófagos (14).

As alegações positivas do uso de prebióticos e probióticos em concomitância com uma dieta saudável pode influenciar beneficemente no perfil lipídico (aumento da HDL e diminuição de triglicérides, da LDL e da Lipoproteína de Densidade Muito Baixa (VLDL), controle glicêmico, massa corporal e marcadores imunológicos, considerados fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares). Isso porque, quando administrados em quantidades adequadas e de forma contínua, conferem benefícios sobre a homeostase da composição da microbiota intestinal

e saúde geral (7).

Há muito interesse quando se fala do controle de *Diabetes mellitus* (DM) com o uso de prebióticos e probióticos, pois monitoram a disbiose intestinal, restauram a função da barreira, a sensibilidade insulínica e reduzem a inflamação sistêmica crônica. Os prebióticos possuem efeito positivo nos marcadores inflamatórios e metabólicos de pessoas com DM, podendo ocorrer a redução da glicemia em jejum, tendo maior efetividade o amido resistente, a dextrina resistente e a insulina enriquecida com oligofrutose (16). A suplementação prebiótica de oligofrutose pode reduzir significativamente as concentrações de glicose pós-prandial e aumentar a sensação de saciedade (17). O controle de hemoglobina glicada e glicemia de jejum também exibiram resultados promissores quando relacionado à ingestão positiva de probióticos, prebióticos e simbióticos (16).

Os efeitos benéficos atribuídos aos prebióticos e probióticos incluem benefícios ao trato gastrointestinal por inibição de agentes patogênicos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp.), aumento do bolo fecal; aumento da absorção de minerais, tais como, cálcio, magnésio e ferro; melhora de quadros inflamatórios intestinais, diminuição do risco de câncer de cólon, entre outros. No entanto, uma dose demasiadamente elevada (20-30 g) pode induzir efeitos indesejáveis ou adversos, tal como a formação excessiva de gases (12).

Caldo fermentado de *Zymomonas mobilis*.

A bactéria *Z. mobilis* é morfológicamente classificada, segundo sua parede celular, em Gram-negativa. Não é esporulada, possui motilidade e quanto à respiração é anaeróbia facultativa, apesar de algumas linhagens serem obrigatoriamente anaeróbias. Esse microrganismo, na presença de carboidratos simples, é capaz de produzir cerca de 1,9 mol de etanol por mol de glicose, com velocidade três a quatro vezes maior que a *Saccharomyces cerevisiae* (18). Sendo assim, a *Z. mobilis* vem despertando um expressivo interesse no meio científico, industrial e biotecnológico, devido ao seu alto potencial fermentativo. Vale ressaltar que de acordo com a taxonomia a *Z. mobilis* é a única espécie do gênero *Zymomonas* (19).

Há décadas que pesquisas com *Z. mobilis* têm se concentrado em sua capacidade de pro-

dução de etanol, por ser uma ótima produtora desse solvente quando cresce anaerobicamente, utilizando a glicose como substrato. No entanto, quando fermentada a partir da sacarose, a produção de etanol é reduzida e outros compostos, como os frutooligossacarídeos (FOS), sorbitol, levana e ácido glucônico são produzidos. Os FOS são adoçantes não digeríveis e sem calorias, que podem ser obtidos a partir da sacarose usando as enzimas frutossiltransferase ou frutofuranosidase, de diferentes fontes do metabolismo microbiano. Além disso, as propriedades antimicrobianas do *Z. mobilis*, frente às bactérias potencialmente patogênicas, também vêm sendo estudadas (20,21).

A recomendação da Anvisa, para alimentos probióticos é de no mínimo 10⁸ a 10⁹ Unidades Formadoras de Colônias (UFC)/dia (14). Essa recomendação é baseada na porção de microrganismos viáveis que devem ser ingeridos diariamente para que ocorram os efeitos funcionais. Ressaltando que valores menores podem ser aceitos, desde que a empresa comprove sua eficácia (22). Dentre os critérios para a seleção de microrganismos probióticos, destacam-se: não serem patogênicos; serem de origem humana; apresentar tolerância ao trato gastrointestinal; ter a habilidade de sobreviver aos processos tecnológicos; capacidade de produzir substâncias antimicrobianas; permanecer viáveis durante a vida útil do produto e terem os benefícios à saúde comprovados (10).

Nos últimos anos, a incorporação de bactérias probióticas em alimentos tem recebido crescente interesse científico para a promoção da saúde e prevenção de doenças, atrelado a esse fato, estudos acerca da segurança do uso desses compostos funcionais também têm despertado destaque (23). Nesse contexto, *Z. mobilis* (UFPEDA 355) não foi capaz de penetrar na corrente sanguínea e não provocou alterações morfológicas nos rins, fígado e intestinos de camundongos que receberam inoculação via gavagem de uma cultura (10⁹ UFC/mL) três vezes ao dia, evidenciando assim que não é uma bactéria patogênica para o modelo e condições empregadas (21).

A segurança das propriedades probióticas de *Z. mobilis* (UFPEDA-202) foi estudada em conjunto com um grupo controle em ratos (*Rattus*

norvegicus) da linhagem Wistar, os quais foram alimentados com 109 UFC/mL durante 30 dias. Nenhuma anormalidade foi observada no grupo que recebeu células viáveis de *Z. mobilis* e água (controle), durante o período do experimento, sendo uma bactéria probiótica de uso seguro. Foi realizada ainda análise histológica (efeitos toxicológicos) e a alimentação de camundongos com *Z. mobilis* não causou sinais adversos no intestino, fígado e baço. Além disso, ao longo do experimento, os ratos se apresentaram saudáveis, curiosos e ativos. Nenhuma doença ou morte ocorreu e não havia sinais de distúrbios gastrointestinais, incluindo diarreia ou vômito (23).

Propriedades funcionais de *Zymomonas mobilis*. A bactéria *Z. mobilis* detém diversas propriedades funcionais, tais como atividade antineoplásica, anticolesterolêmica, antimicrobiana dentre outras, desencadeadas principalmente por metabólitos microbianos. O cultivo do microrganismo *Z. mobilis* (ZAG-12) por meio da fermentação à base de sacarose, foi capaz de produzir levana, um polímero de frutose produzido durante o metabolismo microbiano, com propriedades emulsificante, espessante e estabilizante. A levana vem apresentando, também, atividades biológicas como imunoestimulação, atividade antitumoral *in vivo* contra tumores do tipo tumor de Crocker e carcinoma de Ehrlich e, *in vitro*, contra linhagens de células tumorais humanas pertencentes ao fígado e ao sistema gastrointestinal humano (24).

Os FOS são prebióticos e sua ingestão na concentração de 109 UFC/mL mostrou possíveis propriedades imunomoduladoras, apresentando ação regulatória sobre as citocinas pró-inflamatórias (25,26). A ingestão de FOS provavelmente pode ter um efeito benéfico no metabolismo lipídico e na regulação dos níveis de colesterol sérico, atuando principalmente na redução da LDL e na prevenção de esteatose em indivíduos que atrelam o consumo dos FOS com a mudança do estilo de vida. Assim, o uso de suplementação de FOS em dietas pode ser uma estratégia para prevenir processos patológicos ligados às dislipidemias e, até mesmo, minimizar níveis séricos alterados em indivíduos dislipidêmicos (27).

A suplementação em longo prazo com altas doses de FOS foi efetiva na redução do peso, adiposi-

dade, esteatose hepática não alcoólica e no controle do colesterol sérico em camundongos (C57BL) com obesidade e síndrome metabólica induzida por dieta hiperlipídica, além de prevenir parcialmente alterações morfológicas do intestino nesses modelos experimentais (24). Os FOS apresentam efeitos benéficos sobre as inflamações intestinais, reduzindo o infiltrado inflamatório, aumentando os níveis da enzima antioxidante catalase com consequente redução da permeabilidade intestinal. A ingestão de FOS contribui para aumentar a produção dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) acetato e butirato, indicando modulação da microbiota intestinal em tempo dependente (28).

Fundamentalmente, *Z. mobilis* pode atuar como probiótico com ação antagonista bacteriana frente a microrganismos de potencial patogênico, cuja proliferação pode provocar disbiose e alteração do trânsito intestinal, além de inflamação crônica do cólon (25). Um dos principais mecanismos de ação dos probióticos é a capacidade de produzir substâncias que diminuem o pH e impedem a proliferação de bactérias patogênicas, além dos probióticos apresentarem resistência aos movimentos peristálticos, e capacidade de aderência a receptores específicos no intestino, não permitindo a sua eliminação e competindo com bactérias patogênicas que necessitam dos mesmos receptores para desempenhar patogenicidade (29).

Zymomonas mobilis (UFPEDA 355), na concentração de 109 UFC/mL foi capaz de inibir o crescimento de bactérias potencialmente patogênicas, sendo dez amostras de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027 e UFPEDA 39), quatro de *Escherichia coli* (ATCC 8735 e O157:H7), sete de *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), cinco de *Salmonella entérica* (UFPEDA 415) e uma *S. choleraesuis* (ATCC 14028). Ainda a atividade antagonista de *Z. mobilis* (UFPEDA 355) foi dependente da concentração do inóculo, cuja redução das células viáveis, em relação ao controle, na ordem de $1,60 \pm 0,06 \log_{10}$ UFC/mL para *E. coli* (O157:H7) e de $1,67 \pm 0,07 \log_{10}$ UFC/mL para *E. coli* (ATCC 8739), não havendo diferença significativa dos valores do pH da cultura de *Z. mobilis* (21).

O consumo do caldo fermentado de *Z. mobilis* (UFPEDA 205) com e sem células foi estuda-

do quanto a função intestinal e o perfil lipídico de humanos adultos com alterações no trânsito intestinal durante 15 dias. Houve redução mais significativa da constipação no grupo que recebeu fermentado com células (109 UFC/mL) uma vez ao dia, enquanto a melhora no perfil lipídico (redução do colesterol e da lipoproteína de baixa e muito baixa densidade) foi obtida no grupo que recebeu o fermentado sem células (10). Além disso, os microrganismos *Z. mobilis* em caldo de fermentação integral se apresentou, em estudos, eficaz na regulação do trânsito intestinal, e o caldo fermentado sem células demonstrou eficiência na manutenção do perfil lipídico. Logo, os efeitos da ingestão de prebióticos e probióticos não podem ser generalizados, e estudos de longo prazo são necessários para mostrar os efeitos em cada caso.

CONCLUSÃO

Zymomonas mobilis (109 UFC/mL), por via oral, se comportou como uma bactéria não patogênica e atóxica, podendo ser segura ao consumo. Ademais, a *Z. mobilis*, por atuar no controle da desregulação do metabolismo lipídico e na manutenção da homeostase da microbiota intestinal, pode ser adotada como uma alternativa simbiótica, diante dos fatores predisponentes de enfermidades crônicas, como dislipidemias e neoplasias colorretais. Assim, estudos de longo prazo são necessários para comprovar os efeitos terapêuticos com mais detalhes, assegurando seu uso como agente preventivo a doenças crônicas, bem como é imprescindível a efetivação de mais pesquisas acerca do desenvolvimento de formulações farmacêuticas com o uso de *Z. mobilis*.

REFERÊNCIAS

1. Gómez A. Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos. *Biomedica*. 2019;39(4):617-621.
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, Bertolami A, Pereira AC, Lottenberg AM, Sposito AC, Chagas ACP, Casella-Filho A, Simão AF, Alencar Filho AC, Caramelli B, Magalhães CC, Magnoni D, Negrão CE, Ferreira CES, Scherr C, Feio CMA, Kovacs C, Araújo DB, Calderaro D, Gualandro DM, Mello Junior EP, Alexandre ERG, Sato IE, Moriguchi EH, Rached FH, Santos FC, Cesena FHY, Fonseca FAH, Fonseca HAR, Xavier HT, Pimentel IC, Giuliano ICB, Issa JS, Diament J, Pesquero JB, Santos JE, Faria Neto JR, Melo Filho JX, Kato JT, Torres KP, Bertolami MC, Assad MHV, Miname MH, Scartezini M, Forti NA, Coelho OR, Maranhão RC, Santos Filho RD, Alves RJ, Cassani RL, Betti RTB, Carvalho T, Martinez TLR, Giraldez VZR, Salgado Filho W. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2017;1:1-76. DOI: 10.5935/abc.20170121.
3. Barroso TA, Marins LB, Alves R, Gonçalves ACS, Barroso SG, Rocha GS. Associação entre a obesidade central e a incidência de doenças e fatores de risco cardiovascular. *Int J Cardiol*. 2017;5:416-424. DOI: 10.5935/2359-4802.20170073.
4. Bray F, Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;6: 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
5. Sundboll J, Thygesen SK, Veres K, Liao D, Zhao J, Gregersen H, Sorensen HT. Risk of cancer in patients with constipation. *Clin Epidemiol*. 2019;11:299-310. DOI: 10.2147/CLEPS205957.
6. Wang L, Guo MJ, Gao Q, Yang JF, Yang L, Pang XL, Jiang XJ. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2018;5:e9679. DOI: 10.1097/MD.0000000000009679.
7. Gadelha CJMU, Bezerra AN. Efeitos probióticos no perfil lipídico: revisão sistemática. *J Vasc Bras*. 2019;18:e0124. DOI: 10.1590/1677-5449.180124.
8. Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Wu W, Qin H. Probiotic modifies human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *Mol Med Rep*. 2015;12:e6119. DOI: 10.3892/mmr.2015.4124.
9. Wagner NRF, Zapparoli MR, Cruz MRR, Schieferdecker MEM, Campos ACL. Mudanças na microbiota intestinal e uso de probióticos no pós-operatório de bypass gástrico em Y de Roux e gastrectomia vertical Sleeve: uma revisão integrativa. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2018;4:e1400. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1400.
10. Silva A, Cavalcanti ID, Fernandes MAL, Coimbra CGO, Lima GMS. Effect of *Zymomonas mobilis* probiotic on cholesterol and its lipoprotein fractions and the intestinal regulation. *Clin Nutr*. 2020;20:e3015. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.04.002.

11. Arrais BCD. Desenvolvimento de ricota funcional: avaliação das características físico-químicas e microbiológicas do produto, PR. [Dissertação- Programa de Pós Graduação em Ciência e Tecnologia do Leite]. Universidade Norte do Paraná, Londrina. 2015.
12. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. The international scientific association and scope of prebiotics consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;8:491-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
13. Castañeda C. Probióticos, puesta al día. *Rev Cubana Pediatr.* 2018;2:286-298.
14. Souza CV. Inovação em embutidos cárneos fermentados: Incorporação de microrganismos, probióticos e fibra prebiótica em formulações com teor reduzido de gordura. [Tese- Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência de Alimentos]. Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto. 2020.
15. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mecanismos de ação de probióticos e a microbiota gastrointestinal na motilidade intestinal e constipação. *Adv Nutr.* 2017;8:484e94. DOI: 10.3945/an.116.014407.
16. Colantonio AG, Werner SL, Brown M. The effects of prebiotics and substances with prebiotic properties on metabolic and inflammatory biomarkers in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *J Acad Nutr Diet.* 2020;4:587-607. DOI: 10.1016/j.jand.2018.12.013.
17. Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Nutr.* 2014;14:111(7):1147-1161. DOI: 10.1017/S0007114513003607.
18. Omori WP, Pires RT, Pgassavara FO, OG Frigieri MC. Emprego de cepas de *Zymomonas mobilis* em processos fermentativos. *Rev Cien Tecn.* 2011;3:1.
19. Araújo LCA. Caracterização molecular das linhagens de *Zymomonas mobilis* da Coleção de Microrganismos UFPEDA. [Dissertação- Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial]. Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2014
20. Vignoli JA, Cazetta ML, Silva RSS, Celligoi MAPC. Dentro fluência da alta pressão osmótica na produção de sorbitol por *Zymomonas mobilis*. *Braz Arch Biol Technol.* 2010;53(5):1169e75. DOI: 10.1590/S1516-89132010000500022.
21. Mesquita ARC. Caracterização de *Zymomonas mobilis* (UFPEDA355) como microrganismo probiótico. [Dissertação- Programa de Pós-Graduação em Patologia]. Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2008.
22. Gallina DA, Alves ATS, Trento FKHS, Carusi J. Caracterização de leites fermentados com e sem adição de probióticos e prebióticos e avaliação da viabilidade de bactérias lácticas e probióticas durante a vida de prateleira. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde.* 2011;13(4):239-44.
23. Azeredo GA, Stamford TLM, Souza EL, Veras FF, Almeida ER, Araújo JM. In vivo assessment of possible probiotic properties of *Zymomonas mobilis* in a Wistar rat model. *Electron J Biotechnol.* 2010;13:3-4. DOI: 10.4067/S0717-34582010000200003.
24. Bezan PN. Efeitos da suplementação de fruto oligossacarídeo em parâmetros metabólicos em camundongos C57BL alimentados com dieta hiperlipídica. [Dissertação- Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto. 2019.
25. Campos IA. Avaliação da atividade imunomoduladora mediada por *Zymomonas mobilis* UFPEDA 202 (CP4). [Dissertação- Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial]. Centro de ciências biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2012.
26. Witschinki F, Demartini D, Kilian J, Dallago RM, Rosa CD, Cansian RL, Valduga E, Steffens J. Desenvolvimento e caracterização de iogurte light elaborado com *Bifidobacterium animalis* subsp. Lactis Bb-12 e fruto oligossacarídeos. *Cienc Rural.* 2018;48:e2017056.
27. Costa GT, Guimarães SB, Sampaio HA. Fructo oligosaccharide effects on serum cholesterol levels. *Acta Cir Bras.* 2015;5:30. DOI: 10.1590/S0102-86502015005000009.
28. Galdino FMP. Efeitos dos frutooligosacarídeos (fos) no pré-tratamento e tratamento sobre a mucosite intestinal, induzida por 5-fluorouracil, em modelo experimental. [Dissertação- Programa de Pós-Graduação em Mestrado Ciências de Alimentos]. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.
29. Kang HJ, Im SH. Probiotics as an immune modulator. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2015;61:e1035. DOI: 10.3177/jnsv.61.S103.