

Aplicabilidades terapêuticas da *Zymomonas mobilis* sobre fatores predisponentes das dislipidemias e do câncer colorretal

Therapeutic applicability of *Zymomonas mobilis* on predisposing factors for dyslipidemias and colorectal cancer

Aplicabilidad terapéutica de *Zymomonas mobilis* sobre factores predisponentes de dislipidemias y cáncer colorrectal

Ialy Cássia da Silva Muniz^{1*}, Iasmin Ingrid da Silva Muniz¹, Iran Alves da Silva¹,
Ana Catarina Simonetti Monteiro¹

RESUMO

Objetivo: Identificar através de uma revisão de literatura as aplicabilidades terapêuticas da *Zymomonas mobilis* (*Z. mobilis*) sobre fatores predisponentes das dislipidemias e do câncer de cólon e reto. **Revisão Bibliográfica:** A *Z. 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 que vêm demonstrando interesse em aplicações terapêuticas, os oligômeros de frutose, levana e os frutooligossacarídeos (FOS). A levana possui ação imunomoduladora e antitumoral em células hepáticas e intestinais, enquanto que os FOS agem no metabolismo lipídico, regulando os níveis do colesterol sérico e da lipoproteína de baixa densidade (LDL), assim suprimindo a esteatose. Esse probiótico pode desencadear também um efeito protetor no cólon por sua capacidade de inibir bactérias patogênicas, como *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* e *Salmonella* spp., que são capazes de provocar disbiose e alteração do trânsito intestinal. **Considerações finais:** 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 cólon e reto.

Palavras-chave: *Zymomonas*, Dislipidemias, Neoplasia do cólon.

ABSTRACT

Objective: To identify, through a literature review, the therapeutics applicabilitys of *Zymomonas mobilis* (*Z. mobilis*) on predisposing factors for dyslipidemia and colorectal cancer. **Literature Review:** A *Z. mobilis* is a Gram-negative, mobile, facultative anaerobic and non-pathogenic bacterium that when fermented from sucrose is able to produce metabolites with biologically active activities that intend to show interest in its practices, the oligomers of fructose, levan and fructooligosaccharides (FOS). Levana has immunomodulating and antitumor action on liver and intestinal cells, while FOS act on lipid metabolism, regulating the levels of serum cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) levels, thus suppressing steatosis. This probiotic can also trigger a protective effect on the colon due to its ability to inhibit pathogenic bacteria, such as *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* and *Salmonella* spp., which are capable of causing dysbiosis and changes in intestinal transit. **Final considerations:** Because *Z. mobilis* does not control the deregulation of lipid metabolism and maintain the

¹ Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita), Caruaru-PE.

*E-mail: ialycassia27@gmail.com

homeostasis of the intestinal microbiota, it can be adopted as a symbiotic alternative against prior to the predisposing factors of chronic diseases, such as dyslipidemias and colon and rectum neoplasms.

Keywords: *Zymomonas*, Dyslipidemias, Colon neoplasm.

RESUMEN

Objetivo: Identificar, mediante revisión de la literatura, las aplicaciones terapéuticas de la *Zymomonas mobilis* (*Z. mobilis*) en factores predisponentes para dislipidemias y colorrectal. **Revisión de la literatura:** La *Z. mobilis* es una bacteria gram-negativa, móvil, anaerobia facultativa y patógena que, cuando se fermenta a partir de la sacarosa, es capaz de producir metabolitos con actividades biológicamente activas que muestran interés en aplicaciones terapéuticas, de oligómeros de frutas, levano y fructooligosacáridos (FOS). También tiene una acción inmunomoduladora y antitumoral sobre las células hepáticas e intestinales, siempre que el FOS no metabolizan los lípidos, regulando dos niveles de colesterol sérico y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), además de suprimir la esteatosis. Este probiótico también puede desencadenar un efecto protector no colónico debido a su capacidad para inhibir bacterias patógenas como *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* y *Salmonella* spp., Que son capaces de provocar disbiosis y alteración del tránsito intestinal. **Consideraciones finales:** Debido a que *Z. mobilis* controla la desregulación del metabolismo de los lípidos y el mantenimiento de la homeostasis de la microbiota intestinal, se puede adoptar como una alternativa simbiótica entre en los factores predisponentes para enfermedades crónicas, como la dislipidemia y las neoplasias de el colorrectal.

Palabras clave: *Zymomonas*, Dislipidemias, Neoplasia de colon.

INTRODUÇÃO

Os prebióticos são ingredientes alimentares que servem como substratos para micro-organismos benéficos já existentes no cólon. Já os probióticos são os próprios micro-organismos 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 prebiótico com probiótico, cuja sinergia produz efeitos característicos dos dois alimentos funcionais ou mais, sendo imprescindível para a promoção e manutenção da saúde do indivíduo (GÓMEZ A, 2019).

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 é uma problemática presente na atualidade (FALUDI AA, et al., 2017). A associação de fatores de risco cardiovasculares como a dislipidemia, a obesidade e a hipertensão arterial podem 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 (BARROSO TA, et al., 2017).

Dentre as doenças crônicas existentes, o câncer colorretal é bastante incidente na população brasileira e mundial. Segundo a International Agency for Research on Cancer (IARC) de 2018, estima-se 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 (BRAY F, 2018). 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 (SUNDBOLL J, et al., 2019).

A modulação da microbiota com probióticos e prebióticos têm apresentado influência benéfica no perfil lipídico. Neste seguimento, um dos prováveis mecanismos através 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 (WANG L, et al., 2018; GADELHA CJMU e BEZERRA AN, 2019). 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 (GAO Z, et al., 2015; WAGNER NRF, et al., 2018; SILVA A, et al., 2020).

Logo, os probióticos, prebióticos e a combinação de ambos, os 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 (GADELHA CJMU e BEZERRA AN, 2019). Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo identificar através de uma revisão de literatura as aplicabilidades terapêuticas da *Z. mobilis* sobre fatores predisponentes das dislipidemias e do câncer de cólon e reto.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

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 (ANVISA, 2018).

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 (ANVISA, 2018). Os alimentos funcionais podem ser classificados de acordo com os benefícios que trazem para quem os utiliza, a divisão pode ocorrer em grupos como: ácido α -linolênico; ácidos graxos; catequinas; estanois e esteróis vegetais; fibras solúveis e insolúveis; flavonóides; indóis e isotiocianatos; isoflavonas; licopeno; lignanas; luteína e zeaxantina; prebióticos; probióticos; proteínas de soja sulfetos alílicos e taninos (GIBSON GR, et al., 2017).

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 micro-organismos hospedeiros que conferem uma promoção à saúde do consumidor (GIBSON GR, et al., 2017). Enquanto que, os probióticos são compostos por células viáveis de micro-organismos 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 (GÓMEZ A, 2019).

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. Embora que algumas cepas também tenham demonstrado possuir mecanismos específicos, tais como: efeitos neurológicos, imunológico, endocrinológico e produção de substâncias bioativas (CASTAÑEDA C, 2018). 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 micro-organismos da flora intestinal resultando em ácidos graxos de cadeia curta (SOUZA CV, 2020).

Micro-organismos 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 (DIMIDI E, et al., 2017). Outros prováveis mecanismos de ação são a produção de substâncias com atividade antimicrobiana, como as bacteriocinas, que agem diante a proliferação de outros micro-organismos, 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 (SOUZA CV, 2020).

As alegações positivas do uso de prebióticos e probióticos em concomitância com uma dieta saudável pode influenciar benéficamente no perfil lipídico (aumento da HDL e diminuição de triglicerídeos, 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 (GADELHA CJMU e BEZERRA AN, 2019).

Estudos realizados, ultimamente, vêm gerando muito interesse quando se fala do controle de *Diabetes mellitus* (DM) com o uso de prebióticos e probióticos, pois monitoram a disbiose intestinal, restaura a função da barreira, a sensibilidade insulínica e reduz 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. Já o controle de hemoglobina glicada e glicemia de jejum também exibiram resultados promissores acerca da ingestão positiva de probiótico, prebiótico e simbiótico diante da manutenção da saúde humana (COLANTONIO AG, et al., 2020).

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; melhoria 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 gás (GIBSON GR, et al., 2017).

Caldo fermentado de *Zymomonas mobilis*

A bactéria *Z. mobilis* é morfológicamente classificada, segundo sua parede celular, em Gram-negativa, não é esporulante, possui motilidade e quanto a sua respiração é denominada anaeróbia facultativa, apesar de que, algumas linhagens são obrigatoriamente anaeróbias. Esse micro-organismo 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* (OMORI WP, et al., 2011). 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* (ARAÚJO LCA, 2014).

Há décadas pesquisas com *Z. mobilis* têm se concentrado em sua capacidade de produção de etanol, já que ela é uma ótima produtora desse solvente quando cresce anaerobicamente, utilizando a glicose como substrato. No entanto, quando fermentado a partir da sacarose, a produção de etanol é reduzida e outros compostos, como 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 frutotransferase 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 (VIGNOLI JA, et al., 2010; MESQUITA ARC, et al., 2008).

A recomendação brasileira atual para alimentos probióticos é de no mínimo 10^8 a 10^9 Unidades Formadoras de Colônias (UFC)/dia. Essa recomendação é baseada na porção de micro-organismos 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 (SAAD SM, et al., 2011). Dentre os critérios para a seleção de micro-organismos probióticos, destacam-se: não serem patogênicos; devem ser 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 (SILVA A, 2020).

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, o surgimento de estudos acerca da segurança do uso desses compostos funcionais também tem despertado destaque (AZEREDO GA, et al., 2010). Nesse contexto, a *Z. mobilis* (UFPEDA 355) não foi capaz de penetrar na corrente sanguínea e também não provocou alterações morfológicas nos rins, fígado e intestinos de camundongos que receberam inoculação através de gavagem oral de cultura (10^9 UFC/mL) três vezes ao dia, evidenciando assim que não é uma bactéria patogênica (MESQUITA ARC, et al., 2008).

A segurança das propriedades probióticas de *Z. mobilis* (UFPEDA-202) foi estudada em conjunto com um grupo controle em de ratos das espécies Wistar, os quais foram alimentados as 10^9 UFC / mL⁻¹ num ensaio estirpe durante 30 dias. Nenhuma clínica anormal 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 assim detectou que a alimentação de camundongos com *Z. mobilis* não causou sinais de efeitos adversos no intestino, fígado e baço. Além disso, ao longo do experimento, os ratos se apresentavam saudáveis, curiosos e ativos. Nenhuma doença ou morte ocorreu e não havia sinais de distúrbios gastrintestinais, incluindo diarreia ou vômito (AZEREDO GA, et al., 2010).

Propriedades funcionais de *Zymomonas mobilis*

A bactéria *Z. mobilis* detém diversas propriedades funcionais, sendo elas, atividade antineoplásica, antiolesterolêmico, antimicrobiana dentre outras, desencadeadas principalmente através de metabólitos microbianos. O cultivo do micro-organismo *Z. mobilis* (ZAG-12) através da fermentação à base de sacarose, foi capaz de produzir levana. Sendo a levana um polímero de frutose produzido durante o metabolismo microbiano, este metabólito apresenta propriedades emulsificante, espessante e estabilizante. A levana vem apresentando, também, atividades biológicas como imunestimulação, atividade antitumoral *in vivo* contra tumores do tipo sarcoma 180 e carcinoma de Ehrlich e, *in vitro*, contra linhagens de células tumorais humanas pertencentes ao fígado e ao sistema gastrointestinal humano (BEZAN PN, 2019).

Os FOS são prebióticos e sua ingestão na concentração de 10^9 UFC / mL mostrou possíveis propriedades imunomoduladoras, apresentando ação regulatória sobre as citocinas pró-inflamatórias (CAMPOS IA, 2012; WITSCHINKI F, et al., 2018). A ingestão de FOS provavelmente pode ter um efeito benéfico no metabolismo lipídico e na regulação dos níveis de colesterol sérico, atuando na 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, portanto, ser uma estratégia para prevenir processos patológicos ligados a dislipidemias e, até mesmo, minimizar níveis séricos alterados em indivíduos dislipidêmicos (COSTA GT, et al., 2015).

A suplementação em longo prazo com altas doses de FOS foi efetiva na redução do peso, adiposidade, 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 (BEZAN PN, 2019). Os FOS apresentam efeitos benéficos sobre as inflamações intestinais, reduzindo o infiltrado inflamatório, aumentando os níveis da enzima antioxidante catalase com conseqüente 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 (GALDINO FMP, 2017).

Fundamentalmente, a *Z. mobilis* pode atuar como probiótico com ação antagonista bacteriana frente a micro-organismos de potencial patogenicidade. Sendo a proliferação destes capaz de provocar disbiose e alteração do trânsito intestinal, além de poder ocasionar inflamação crônica do cólon (CAMPOS IA, 2012). Um dos principais mecanismos de ação aos 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 (KANG HJ e IM SH, 2015).

A atividade antagônica da *Z. mobilis* (UFPEDA 355) na concentração de 10^9 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 *Salmonella choleraesuis* (ATCC 14028). Ainda a atividade antagônica de *Z. mobilis* (UFPEDA) 355 foi dependente da concentração do inóculo, cuja redução das células viáveis, em relação ao controle, foi da 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 houve diferença significativa dos valores do pH da cultura de *Z. mobilis* (MESQUITA ARC, et al., 2008).

O consumo do caldo fermentado de *Z. mobilis* (UFPEDA 205) foi estudado na forma com e sem células sobre a função intestinal e o perfil lipídico de humanos adultos com alterações no trânsito intestinal durante 15 dias. Observou-se uma redução mais significativa da constipação no grupo que recebeu fermentado com células (10^9 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 (SILVA A, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, foi analisada através de uma revisão de literatura que a ingestão pela via oral da *Z. mobilis* (10^9 UFC/mL) comportou-se 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 do cólon e reto. Assim, estudos em 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. ARAÚJO LCA. Caracterização molecular das linhagens de *Zymomonas mobilis* da Coleção de Microrganismos UFPEDA. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014; 4p.
2. AZEREDO GA, et al. In vivo assessment of possible probiotic properties of *Zymomonas mobilis* in a Wistar rat model. *Electron. J. Biotechnol*, 2010; 13: 3-4.
3. BARROSO TA, et al. Associação entre a obesidade central e a incidência de doenças e fatores de risco cardiovascular. *International Journal of Cardiovascular*, 2017; 5: 416-424.
4. BEZAN PN. Efeitos da suplementação de frutooligossacarídeos em parâmetros metabólicos em camundongos C57BL alimentados com dieta hiperlipídica. Dissertação (Mestrado Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2019.
5. BRASIL. Manual do Ministério da Saúde. 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece> Acesso em: 21 Jun. 2021.
6. BRAY F, et al. 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.
7. CAMPOS IA. Avaliação da atividade imunomoduladora mediada por *Zymomonas mobilis* UFPEDA 202 (CP4). Dissertação (mestrado em Biotecnologia industrial) - Centro de ciências biológicas. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012; 84 f.
8. CASTAÑEDA C. Probióticos, puesta al día. *Rev Cubana Pediatr*, 2018; 2: 286-298.
9. 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. *Journal of Academy of nutrition and dietetics*, 2020; 4: 587-607.
10. COSTA GT, et al. Fructo oligosaccharide effects on serum cholesterol levels. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 2015; 5:30.
11. DIMIDI E, et al. Mecanismos de ação de probióticos e a microbiota gastrointestinal na motilidade intestinal e constipação. *Adv Nutr*, 2017; 8: 484 e94.
12. FALUDI AA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiro Cardiologia*, 2017; 1: 1-76.
13. GADELHA CJMU, BEZERRA AN. Efeitos probióticos no perfil lipídico: revisão sistemática. *Jornal Vasculas Brasileiro*, 2019; 18: e0124.
14. GALDINO FMP. Efeitos dos fruto-oligossacarídeos (fos) no pré-tratamento e tratamento sobre a mucosite intestinal, induzida por 5-fluorouracil, em modelo experimental. Dissertação (Mestrado Ciências de Alimentos) - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.
15. GAO Z, et al. Probiotic modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *Molecular medicine reports*, 2015; 12: e6119.
16. GIBSON GR, et al. The International Scientific Association and scope of prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Publishing Group*, 2017; 8:491-502.
17. GÓMEZ A. Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos. *Revista del Instituto Nacional de Salud*, 2019; 39(4): 617-621.
18. KANG HJ, IM SH. Probiotics as an immune modulator. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2015; 61; e1035.

19. MESQUITA ARC. Caracterização de *Zymomonas mobilis* UFPEDA 355 como microrganismo probiótico. Dissertação (Mestrado em Patologia Geral). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008; 2p.
20. OMORI WP, et al. Emprego de cepas de *Zymomonas mobilis* em processos fermentativos. Ciência & Tecnologia, 2011; 3: 1.
21. SAAD SMI, CRUZ AG, FARIA JAF. Probióticos e prebióticos em alimentos: fundamentos e aplicações tecnológicas. São Paulo: Varela, 2011; 672 p.
22. SILVA A, et al. Effect of *Zymomonas mobilis* probiotic on cholesterol and its lipoprotein fractions and the intestinal regulation. Clin Nutr, 2020; 20: e3015.
23. SOUZA CV. Inovação em embutidos cárneos fermentados: Incorporação de micro-organismos, probióticos e fibra prebiótica em formulações com teor reduzido de gordura. Repositório, 2020; 2: 5-9.
24. SUNDBOLL J, et al. Risk of cancer in patients with constipation. Clin Epidemiol, 2019; 11: 299-310.
25. VIGNOLI JA, et al. Dentro fluência da alta pressão osmótica na produção de sorbitol por *Zymomonas mobilis*. Braz Arch Biol Technol, 2010; 53 (5): 1169e75.
26. WAGNER NRF, et al. Mudanças na microbiota intestinal e uso de probióticos no pós-operatório de by-pass gástrico em Y-de- Roux e gastrectomia vertical Sleeve: uma revisão integrativa. ABCD Arq Bras Cir Dig, 2018; 4: e1400.
27. WANG L, et al. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine, 2018; 5: e9679.
28. WITSCHINKI F, et al. Desenvolvimento e caracterização de iogurte light elaborado com *Bifidobacterium animalis* subsp. Lactis Bb-12 e frutooligossacarídeos. Ciência Rural, 2018; 48: 1-9.