

## Produtos lácteos probióticos e câncer – uma revisão narrativa

Probiotics dairy products and cancer- a narrative review

Productos lácteos probióticos y cáncer: una revisión narrativa

Recebido: 18/03/2022 | Revisado: 29/03/2022 | Aceito: 31/03/2022 | Publicado: 07/04/2022

**Lana de Souza Rosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7217-630X>  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil  
E-mail: [lanasrosa@gmail.com](mailto:lanasrosa@gmail.com)

**Adriano Gomes da Cruz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9285-9669>  
Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Brasil  
E-mail: [adriano.cruz@ifrj.edu.br](mailto:adriano.cruz@ifrj.edu.br)

**Anderson Junger Teodoro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0949-9528>  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil  
E-mail: [atteodoro@gmail.com](mailto:atteodoro@gmail.com)

### Resumo

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e está entre as quatro principais causas de morte prematura. A sua etiologia tem uma forte associação com fatores dietéticos. Com base nestas informações, a produção de alimentos funcionais vem ganhando destaque na indústria alimentícia devido ao fato de os consumidores estarem mais conscientes da relação entre boa alimentação e a saúde, e por isso tem aumentado a procura por alimentos que além de nutrir proporcionem benefícios, como por exemplo os produtos lácteos fermentados. A pesquisa foi realizada nas bases de dados como PubMed, Google Scholar e Scielo, considerando artigos publicados em português, inglês e espanhol entre os anos de 2003 e 2022, sobre composição e relação entre produtos lácteos e câncer. Os produtos lácteos fermentados são ricos em muitas vitaminas e minerais altamente biodisponíveis e seus benefícios estão associados aos peptídeos bioativos presente nos alimentos. Além disso, esses produtos possuem propriedades antioxidantes, anticarcinogênicas, antimutagênicas e são excelentes matrizes para veiculação de bactérias probióticas. Dado o exposto, o desenvolvimento de alimentos lácteos funcionais requer o apoio de pesquisas científicas e deve considerar as expectativas do consumidor, o processo tecnológico, as técnicas adequadas de análise e marketing e as vantagens nutricionais. Mais estudos são necessários para a melhor compreensão dos mecanismos de ação e da relação entre produtos lácteos e câncer.

**Palavras-chave:** Leite; Câncer; Probióticos; Alimentos funcionais.

### Abstract

Cancer is the main public health problem in the world and is among the four main causes of premature death. Its etiology has a strong association with dietary factors. Based on this information, the production of functional foods has been gaining prominence in the food industry due to the fact that consumers are more aware of the relationship between good nutrition and health, and therefore the demand for foods that, in addition to nourishing, provide benefits, has increased. such as fermented dairy products. The research was carried out in databases such as PubMed, Google Scholar and Scielo, considering articles published in Portuguese, English and Spanish between 2003 and 2022, on the composition and relationship between dairy products and cancer. Fermented dairy products are rich in many highly bioavailable vitamins and minerals and their benefits are associated with the bioactive peptides present in foods. In addition, these products have antioxidant, anticarcinogenic, antimutagenic properties and are excellent matrices for propagation of probiotic bacteria. Given the above, the development of functional dairy foods requires the support of scientific research and must consider consumer expectations, the technological process, appropriate analysis and marketing techniques, and nutritional advantages. More studies are needed to better understand the mechanisms of action and the relationship between dairy products and cancer.

**Keywords:** Milk; Cancer; Probiotics; Functional foods.

### Resumen

El cáncer es el principal problema de salud pública en el mundo y se encuentra entre las cuatro principales causas de muerte prematura. Su etiología tiene una fuerte asociación con factores dietéticos. A partir de esta información, la producción de alimentos funcionales ha ido cobrando protagonismo en la industria alimentaria debido a que los consumidores son más conscientes de la relación entre una buena nutrición y la salud, y por tanto la demanda de alimentos que además de nutrir aporten beneficios, ha aumentado, como los productos lácteos fermentados. La

investigación se realizó en bases de datos como PubMed, Google Scholar y Scielo, considerando artículos publicados en portugués, inglés y español entre 2003 y 2022, sobre la composición y relación entre los lácteos y el cáncer. Los productos lácteos fermentados son ricos en muchas vitaminas y minerales altamente biodisponibles y sus beneficios están asociados con los péptidos bioactivos presentes en los alimentos. Además, estos productos tienen propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antimutagénicas y son excelentes matrices para la propagación de bacterias probióticas. Dado lo anterior, el desarrollo de alimentos lácteos funcionales requiere del apoyo de la investigación científica y debe considerar las expectativas del consumidor, el proceso tecnológico, las técnicas adecuadas de análisis y comercialización, y las ventajas nutricionales. Se necesitan más estudios para comprender mejor los mecanismos de acción y la relación entre los productos lácteos y el cáncer.

**Palabras clave:** Leche; Cáncer; Probióticos; Alimentos funcionales.

## 1. Introdução

### 1.1 Câncer

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e está entre as quatro principais causas de morte prematura. A incidência e a mortalidade de câncer vêm crescendo nos últimos tempos, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico. Verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, com um declínio dos tipos de câncer associados a infecções e o aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização (sedentarismo e alimentação inadequada) (Bray et al., 2018).

A última estimativa mundial (2020), aponta que ocorreram no mundo 19 milhões de casos novos de câncer e 10 milhões de óbitos. O câncer de pulmão é o mais incidente no mundo seguido pelo câncer de mama, cólon e reto e próstata. Nos países com maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), as taxas de incidência foram de duas a três vezes maiores que as dos países de médio ou baixo IDH. Em homens, os cânceres de pulmão e próstata apresentaram as maiores taxas, independente do IDH. Logo após, apresenta-se o câncer de cólon e reto para os países com alto IDH e os de lábio/cavidade oral nos países de médio e baixo IDH (Sung et al., 2021).

Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer. O câncer de pele não melanoma será o mais incidente, seguido pelos cânceres de mama e próstata, cólon e reto, pulmão e estômago. A distribuição da incidência por Região geográfica mostra que a Região Sudeste concentra mais de 60% da incidência, seguida pelas Regiões Nordeste (27,8%) e Sul (23,4%). Existe, entretanto, grande variação na magnitude e nos tipos de câncer entre as diferentes Regiões do Brasil. Nas Regiões Sul e Sudeste, o padrão da incidência mostra que predominam os cânceres de próstata e mama feminina, bem como o de pulmão e de intestino (Brasil, 2020).

A incidência dos diferentes tipos de câncer apresenta amplas diferenças regionais, provavelmente devido a diferenças nos hábitos alimentares. Nutrientes, incluindo gordura, proteína, carboidratos, vitaminas (vitamina A, D e E) e polifenóis, potencialmente afetam a patogênese e progressão do câncer, entretanto, estudos clínicos relataram resultados controversos entre diferentes nutrientes. Os efeitos de vitaminas e minerais podem se manifestar por meio de vários mecanismos, incluindo inflamação, efeitos antioxidantes e a ação dos hormônios sexuais. Padrões alimentares, incluindo o padrão ocidental, também influenciam o risco do câncer. Estudos recentes relataram que a microbiota intestinal contribui para a tumorigênese em alguns órgãos. A composição da dieta e o estilo de vida têm um efeito direto e profundo sobre as bactérias intestinais. Estudos em humanos relataram um aumento na abundância de bactérias intestinais específicas em pacientes com câncer de próstata. Embora existam poucos estudos sobre sua relação, dieta e nutrição podem influenciar o câncer de próstata, e isso pode ser mediado pela microbiota intestinal (Matsushita et al., 2020).

O consumo excessivo de alimentos industrializados, ricos em calorias, gorduras saturadas, ácidos graxos trans, açúcares simples e sódio, somado ao consumo reduzido de verduras, legumes e frutas, foi demonstrado como padrão alimentar

favorável ao desenvolvimento de câncer. Esse padrão alimentar, aliado ao sedentarismo, é característico do estilo de vida ocidental, e está relacionado à obesidade, neoplasias, diabetes melito, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas. Em todas essas afecções, evidencia-se como base fisiopatológica comum, a inflamação subclínica, também denominada inflamação sistêmica de baixo grau, caracterizada pela síntese e aumento nos níveis circulantes de adipocitocinas, em decorrência do tecido adiposo em excesso. Nesse processo, os principais envolvidos são as interleucinas 6 (IL-6), 8 (IL-8) e 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e os receptores de membrana CD40/CD40L, responsáveis por sinalizar e/ou modular o estado de inflamação de baixo grau, além de promover o desenvolvimento de desordens clínicas. Nesse contexto, é oportuno considerar que os alimentos regularmente consumidos, com seus nutrientes e compostos bioativos, estabelecem um elo com marcadores de inflamação, permitindo atribuir à dieta habitual um caráter pró ou anti-inflamatório (Nogueira et al., 2019).

Devido parte do número de casos de cânceres ter associação com componentes dietéticos, muitos destes componentes e alguns produtos naturais tem chamado a atenção de pesquisadores, como por exemplo os alimentos funcionais (Saber et al., 2017). Diante disso, levando em consideração a alta incidência de câncer, este trabalho de revisão tem como objetivo demonstrar estudos que relatam o papel dos alimentos lácteos, suas alterações, compostos formados durante a fermentação e suas implicações na saúde.

## 2. Metodologia

O presente estudo compõe uma revisão narrativa da literatura. Segundo (Ferrari, 2015), as revisões narrativas da literatura descrevem o conhecimento atual sobre um determinado assunto por meio de uma síntese, buscando novas áreas de conhecimento, estudo e fundamentos para pesquisas futuras. Esse tipo de revisão consiste de forma não sistemática, mais simplificada, visando a atualização em um curto período de tempo, por meio de uma busca mais ampla e relevante sobre um tema, não apresentando uma metodologia específica para a elaboração de suas etapas (Casarin et al., 2020; Ferrari, 2015). Neste estudo, a revisão foi composta pelas seguintes etapas: definição do problema; escolha de bancos de dados; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos; discussão e apresentação de resultados.

Para esta revisão narrativa, foram utilizadas as bases de dados PubMed, Google Scholar e Scielo, considerando artigos publicados em português, inglês e espanhol entre os anos de 2003 e 2022. Foram incluídas as seguintes publicações: texto completo disponível em inglês, espanhol e/ou português; acesso pago e/ou gratuito; artigos. Não foram considerados teses e dissertações, resumos de qualquer natureza, trabalhos apresentados em congressos, simpósios e incluídos em anais, trabalhos de conclusão de curso e trabalhos fora do idioma definido.

Em um primeiro momento, a busca considerou publicações a partir de associações entre as palavras-chave: “leite”, “câncer”, “probióticos”, “alimentos funcionais” e “produtos lácteos”. Os resultados foram compilados em um texto objetivo sobre os principais mecanismos dos probióticos no câncer. Para a segunda parte do artigo, foram associadas as seguintes palavras-chave: “apoptose”, “ciclo celular”, “viabilidade celular”, “expressão gênica”, “ensaio *in vivo*” e “ensaio *in vitro*”. Os produtos lácteos foram selecionados de acordo com sua menção em outras revisões sobre o assunto, bem como pela quantidade e relevância dos estudos experimentais encontrados para cada um deles. Dentro dessa amostra, os critérios de exclusão foram: supressão dos artigos duplicados, dos artigos que não abordavam a relação entre produtos lácteos e câncer, produtos formados durante fermentação de lácteos e suas implicações na saúde, efeitos antioxidantes de produtos lácteos.

Considerando os dados encontrados, foram selecionados os principais estudos, priorizando ensaios com processamento mínimo e sem associação com outros elementos. Os estudos selecionados foram utilizados para compor uma tabela para melhor avaliação dos resultados.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Mercado de alimentos funcionais

A produção de alimentos funcionais é uma área que vem ganhando destaque na indústria alimentícia nos últimos anos devido ao fato dos consumidores estarem mais conscientes da relação entre boa alimentação e saúde, e por isso tem aumentado a procura por alimentos que além de nutrir proporcionem benefícios à saúde dos consumidores (Burgain et al., 2011; Gomes et al., 2007). As indústrias alimentícias investem em pesquisadores e tecnologias visando os efeitos metabólicos, fisiológicos e benéficos à saúde (Silva & Orlandelli, 2019).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) diz que a alegação de propriedade funcional de um alimento ou ingrediente, deve ser relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções normais do organismo humano, devendo ser seguro para consumo sem supervisão médica (ANVISA, 1999).

Dentro de um nicho de mercado extremamente rentável, os alimentos funcionais são produtos com alto valor agregado e com um marketing agressivo na busca pelo consumo. Dentre os principais alimentos funcionais disponíveis destacam-se os vegetais, peixes, azeites, cereais, chás, produtos lácteos e enriquecidos com probióticos e prebióticos que visam estimular as funções múltiplas fisiológicas alegadas (Barros, 2021). A expansão no mercado de probióticos vem sendo presenciada desde 2016, com um aumento de 30%, equivalente a 32,2 bilhões de dólares para o ano de 2017 em 2022 a expectativa é de que o mercado para probióticos cresça em até 7% globalmente isso representa 64 bilhões de dólares na sua taxa de crescimento anual composta. Os lácteos são os probióticos mais consumidos no Brasil e a inovação em que a indústria de laticínios se encontra permite uma diversidade de produtos disponíveis para a escolha do consumidor, visto uma previsão de crescimento de 11% no mercado desses produtos (Filbido et al., 2019).

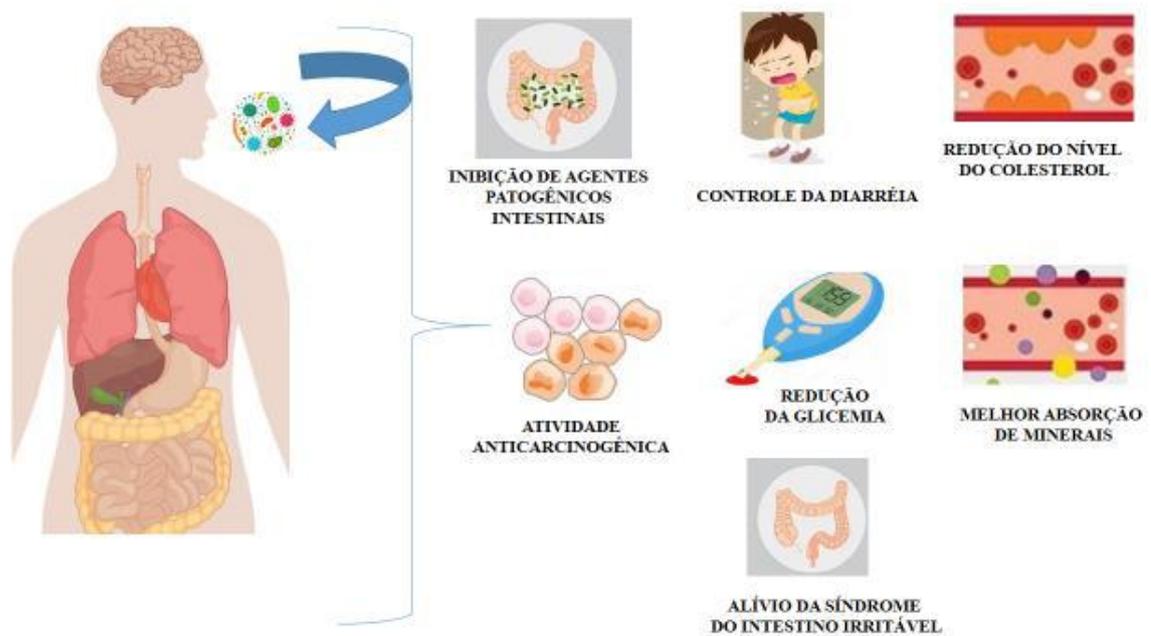
Os atributos físico-químicos dos alimentos (gordura, proteína, açúcares e pH), determinados ingredientes alimentares (agentes aromatizantes, espessantes, adoçantes, estabilizantes) e a adição de ingredientes funcionais (componentes bioativos) aos quais as bactérias probióticas estão expostas, podem afetar seu desempenho nesta matriz complexa, modificando sua funcionalidade e eficácia. Consequentemente, um ponto crítico na formulação de alimentos probióticos é a otimização de todas essas variáveis para melhorar a capacidade probiótica da cepa designada ou, pelo menos, não modificá-la negativamente. Em particular, os produtos lácteos possuem atributos físico-químicos e funcionais que os tornam veículos ideais para bactérias probióticas (Vinderola et al., 2011). Outra vantagem do uso de produtos lácteos como veículos de probióticos é que a fermentação atua retendo e otimizando a viabilidade microbiana e a produtividade, preservando simultaneamente as propriedades probióticas (Boza-Mendez et al., 2012).

Os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (FOOD/WHO, 2001). Para que o microrganismo seja considerado probiótico para utilização na alimentação humana, algumas prerrogativas devem ser seguidas como a identificação fenotípica e genotípica da cepa, realização de testes *in vitro*, testes com animais para avaliação da segurança e testes com humanos, e só então após a obtenção de resultados confiáveis e seguros o microrganismo é considerado probiótico (FAO/WHO, 2001). Logo, para aplicação do probiótico na alimentação humana, este deve ser considerado Geralmente reconhecido como seguro (GRAS) e não causar mudanças sensoriais como textura, aroma, sabor e outros atributos importantes (Stanton et al., 2005).

Os efeitos benéficos dos probióticos (Figura 1) incluem redução da intolerância à lactose, inibição de agentes patogênicos intestinais e controle da diarreia. Outros efeitos estudados incluem redução dos níveis de colesterol, infecções, alívio da síndrome do intestino irritável, melhor absorção de minerais, reforço da resposta imune, atividade antimutagênica e anticarcinogênica (Siva Kumar et al., 2015). No entanto, para alcançar os efeitos esperados, as bactérias probióticas devem ter a viabilidade e a atividade metabólica mantidas em todas as etapas de processamento do alimento, desde a manufatura até a

ingestão pelo consumidor, significando também que elas devem ser capazes de sobreviver no trato gastrointestinal (Sanz, 2007).

**Figura 1:** Efeitos benéficos do consumo dos probióticos.



Fonte: Autores.

Vários mecanismos são sugeridos na literatura para elucidar os efeitos anticarcinogênicos dos probióticos como: estímulo da resposta imune do hospedeiro (por aumentar a atividade fagocitária, a síntese de IgA e a ativação de linfócitos T e B), a ligação e a degradação de compostos com potencial carcinogênico, alterações qualitativas e/ou quantitativas na microbiota intestinal envolvidas na produção de carcinógenos e de promotores, produção de compostos antimutagênicos no cólon (como o butirato), alteração da atividade metabólica da microbiota intestinal, alteração das condições físico-químicas do cólon com diminuição do pH e efeitos sobre a fisiologia do hospedeiro. Outras evidências também sugerem que os probióticos reduzem a resposta inflamatória (com diminuição das citocinas, da hipersensibilidade e aumento da atividade fagocitária), alteram a atividade metabólica das bactérias intestinais e reduzem o número de bactérias envolvidas na pró-carcinogênese e na mutagênese (Denipote et al., 2010). Existem referências quanto à habilidade que *os Lactobacilos e as Bifidobactérias* teriam em modificar a flora intestinal e diminuir o risco de câncer pelas suas possíveis capacidades de diminuir as enzimas  $\beta$ -glucuronidase e nitroreductase, produzidas por bactérias patogênicas. A redução dessas enzimas leva à hidrólise de compostos carcinogênicos, diminuindo assim as substâncias nocivas (De Moreno De LeBlanc & Perdigón, 2005a).

As quantidades mínimas de probióticos devem ser de  $10^6$  a  $10^7$  UFC/g ou mL por porção de produto alimentício para conferir benefícios à saúde. No entanto, a tendência atual para a dosagem de probióticos está relacionada a um nível mínimo de  $10^9$  UFC por porção de produto alimentício (Balthazar et al., 2017). No Brasil, em relação à viabilidade de culturas probióticas, a legislação em vigor determina que na solicitação de registro do produto deve ser apresentado laudo de análise que comprove a quantidade mínima viável do microrganismo para exercer a propriedade funcional atribuída ao probiótico adicionado. Essa viabilidade precisa ser mantida até o final do prazo de validade do produto e nas condições de uso, armazenamento e distribuição (Anvisa, 2016).

As bactérias ácido lácticas principalmente dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são os probióticos mais comumente usados em alimentos (Balthazar et al., 2017; Ranadheera et al., 2017). No entanto, essas bactérias crescem muito lentamente em matrizes de leite porque não possuem atividade proteolítica, assim, exigem a adição de outro microrganismo como *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* com maior potencial proteolítico, que é responsável por acelerar o processo da fermentação do leite (Casarotti et al., 2014). Além disso, o uso de suplementos, como soro de leite e concentrados de soro de leite, pode potencializar a viabilidade probiótica e as características físico-químicas e sensoriais de produtos lácteos probióticos. Juntamente com os extensos efeitos sobre a saúde humana, os probióticos têm a capacidade de formar moléculas de baixo peso molecular, como ácido linoleico conjugado (CLA), ácido gama-aminobutírico (GABA) e bacteriocinas. No entanto, estudos sobre a biofuncionalidade de novos produtos com apelo funcional são necessários (Yerlikaya, 2014).

A compatibilidade e adaptabilidade entre as cepas selecionadas e o alimento utilizado como carreador, podem representar um grande desafio tecnológico, já que muitos microrganismos probióticos são sensíveis à concentração de oxigênio, dióxido de carbono, sal, temperaturas altas e congelantes e ambientes ácidos. Também é importante observar a relação entre os probióticos e outros microrganismos fermentadores, pois pode haver efeitos sinérgicos ou antagônicos entre eles (Boza-Mendez et al., 2012).

### 3.2 Produtos Lácteos Fermentados

A fermentação é um dos métodos mais antigos e econômicos de preparo de alimentos no mundo e pode ser definida como uma tecnologia na qual o crescimento e as atividades metabólicas dos microrganismos são usados para conservar alimentos (Şanlıer et al., 2019). É um processo barato que requer comparativamente pouca energia e, portanto, é a principal estratégia de produção de alimentos em algumas culturas (Chaves-López et al., 2014). A fermentação dos alimentos pode ser dividida em duas categorias: fermentação aeróbica, como fermentação fúngica e alcalina e anaeróbica, como álcool e ácido láctico. Durante a fermentação, microrganismos decompõem os carboidratos fermentáveis em produtos finais, como ácido orgânico, dióxido de carbono e álcool (Rodríguez-Figueroa et al., 2013), bem como metabólitos antimicrobianos, como bacteriocinas que aumentam a segurança alimentar matando ou inibindo patógenos (Kim et al., 2016). A fermentação também aumenta a prazo de validade de alimentos, especialmente alimentos altamente perecíveis (Nuraida, 2015) e realça o propriedades dos alimentos, digestibilidade de proteínas e carboidratos e a biodisponibilidade de vitaminas e minerais (Altay et al., 2013; Hwang et al., 2017).

A formação de ácidos benzóico, sórbico e nucléico durante a fermentação do leite com diferentes fermentos lácticos comerciais (Tabela 1) foi o objeto de estudo de Urbienė e Leskauskaitė em 2006. Eles observaram as alterações do teor dos ácidos orgânicos durante o armazenamento do leite fermentado e compararam com o leite cru e concluíram que no leite fermentado os teores destes ácidos eram superiores. A formação intensiva de ácidos orgânicos foi detectada durante 3-6 h de fermentação do leite, ou seja, durante a fase log. O teor de ácidos orgânicos pelo tipo de fermento láctico comercial utilizado e a maior concentração de ácidos orgânicos foi detectada no leite fermentado pelo iniciador La-5 contendo a bactéria *Lactobacillus acidophilus*. No entanto, nenhuma influência de um tipo de starter foi notada nas mudanças de ácidos durante o armazenamento do leite fermentado. Em todos os casos, o teores de ácidos benzóico e sórbico diminuíram durante o armazenamento e nenhuma alteração dos teores de ácidos nucleicos foram detectados (Urbienė & Leskauskaitė, 2006).

O principal ácido orgânico no leite cru é o ácido cítrico que durante o armazenamento desaparece rapidamente como resultado da ação de bactérias. Os ácidos láctico e acético são produtos da degradação da lactose, outros ácidos como os ácidos benzóico e sórbico, estão presentes no leite em menor quantidade no entanto, eles são importantes pois preservam propriedades e juntamente com outros compostos biologicamente ativos do leite (imunoglobulinas, lisozima e lactoferrina) impedem o

crescimento de vários microrganismos aumentando a qualidade de um produto durante o armazenamento (Urbienė & Leskauskaitė, 2006).

Durante a fermentação do leite, as concentrações de alguns ácidos orgânicos (lático, propiônico, acético) aumentam, enquanto as concentrações dos outros ácidos orgânicos (hipúrico, orótico, cítrico) diminuem. Dependendo dos microrganismos envolvidos, a fermentação do leite prossegue pela via da glicólise com quase formação exclusiva de ácido lático, via pentose fosfato com formação de ácidos lático e acético. Sabe-se que a formação de ácidos benzóico, sórbico e nucleicos também ocorrem no processo de fermentação de leite em quantidades significativamente menores. Apesar disso, seu papel como conservantes naturais é muito importante para o aumento da qualidade dos produtos lácteos fermentados, especialmente para prolongar sua vida útil (Urbienė & Leskauskaitė, 2006).

**Tabela 1:** Produtos lácteos fermentados: compostos formados durante a fermentação.

Produto	Alterações durante a fermentação	Microrganismo envolvido na fermentação	Fonte
Queijo	Degradação de aminoácidos em compostos com sabor; produção de compostos voláteis	<i>Lactococcus lactis</i>	(Van De Bunt et al., 2014)
Leite Fermentado	Aumento dos níveis de alguns ácidos orgânicos como propiônico, lático, acético, orótico e ácido cítrico; Produção de enzimas lipolíticas, glicolíticas e proteolíticas	<i>Lactobacillus spp.</i>	(Sabrina Neves Casarotti & Penna, 2015; Urbienė & Leskauskaitė, 2006)
Queijo	Aumento da concentração de ácido acético e aminoácidos livres	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lb. casei</i> , <i>Lb. paracasei</i> e <i>Bifidobacterium spp.</i>	(Ong et al., 2006)
Leite ovino e queijo	Exibem atividades lipolíticas e proteolíticas e produzem aminoácidos e ácidos graxos livres.	<i>Lactobacillus plantarum</i> LCN 17 e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LCN 43	(Nespolo; & Brandelli, 2010)
Iogurte Queijo Leite Fermentado	Capacidade de sintetizar vitaminas hidrossolúveis como tiamina (B1), riboflavina (B2), biotina (B7), cobalamina (B12), ácido fólico (B9) e aumentar os teores delas nos alimentos	<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Propionibacterium sp.</i> <i>Streptococcus sp.</i>	(Leblanc et al., 2011)
Leite Fermentado	Produção de peptídeos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e ácido gama-aminobutírico (GABA)	<i>Lactobacillus spp.</i>	(Nejati et al., 2013)

Fonte: Autores.

Os produtos lácteos fermentados contêm uma ampla gama de sabores resultantes das conversões bioquímicas dos nutrientes presentes no leite como caseínas, gordura e lactose. Particularmente no queijo, a bactéria ácida láctica do gênero *Lactococcus lactis* contribui significativamente para a degradação da caseína e muitos sabores de queijo são formados como resultado desses processos proteolíticos e especificamente, a conversão de aminoácidos. *L. lactis* pode importar pequenos peptídeos derivados dessa proteólise extracelular. As peptidases intracelulares convertem esses pequenos peptídeos em aminoácidos que são posteriormente convertidos em compostos responsáveis pelo sabor. Muitas das diferenças observadas na sabor de vários tipos de queijo estão relacionados com a presença de diferentes (combinações de) cepas de *L. lactis* (Van De Bunt et al., 2014).

Bactérias lácticas foram isoladas de leite ovino e queijos fabricados no Sul do Brasil e entre as cepas isoladas, parte apresentaram atividade antimicrobiana, proteolítica e lipolítica. Baseado nesta triagem as cepas *Lactobacillus plantarum* LCN 17 e *Lactobacillus rhamnosus* LCN 43 foram selecionados e testadas para a produção de substâncias semelhantes a bacteriocina. A bacteriocina produzida por ambas bactérias isoladas apresentaram atividade antimicrobiana contra *Listeria*

*monocytogenes*, enquanto aquela produzida por *L. plantarum* LCN 17 apresentou maior estabilidade a diferentes tratamentos de temperatura, pH e enzimas (Nespolo; & Brandelli, 2010).

Em outro estudo a influência de bactérias probióticas nos padrões proteolíticos e na produção de ácido orgânico durante o período de maturação de queijo do tipo Cheddar foi avaliado. Não foram observadas diferenças significativas ( $P > 0,05$ ) na composição (gordura, proteína, umidade, teor de sal), mas a concentração de ácido acético foi maior no queijo probiótico. A avaliação da proteólise durante o amadurecimento não mostrou diferenças, mas a concentração de aminoácidos livres ácidos foi significativamente maior em queijos probióticos (proteólise secundária) (Ong et al., 2006).

Os produtos do catabolismo das bactérias ácido lácticas contribuem não só para a conservação, mas também para o sabor, aroma e textura, ajudando assim a determinar características do produto. Neste mesmo estudo, foi observado que bactérias ácido lácticas apresentam atividade proteolítica. A proteólise tem um papel importante na alteração do sabor básico do queijo, mas seu papel pode estar mais relacionado com o fornecimento de substratos para enzimas envolvidos no catabolismo de aminoácidos, que são frequentemente limitantes para a formação de sabor. O sistema proteolítico das bactérias ácido lácticas inclui uma proteinase associada ao envelope celular, transporte sistemas de aminoácidos e peptídeos, e uma série de proteinases e peptidases intracelulares (Nespolo; & Brandelli, 2010).

Os produtos lácteos fermentados são ricos em muitas vitaminas e minerais altamente biodisponíveis (Fernandez et al., 2016). Eles representam uma importante contribuição de vitaminas A, B1, B2, B6, B12, niacina, pantotênico ácido e ácido fólico, bem como vitamina D, cálcio, fósforo, potássio, magnésio, zinco e iodeto de potássio (Moreno-Montoro et al., 2018; Sierra et al., 2006). Muitos desses micronutrientes têm uma maior biodisponibilidade nos produtos lácteos fermentados do que no leite cru devido ao processo de acidez e fermentação, que afeta principalmente o teor de vitaminas (Fernandez et al., 2006). Além disso, a contribuição do ácido láctico parece desempenhar um papel importante na absorção de cálcio, inibição de patógenos e na estimulação da secreção intestinal (Sierra et al., 2006).

Alguns estudos (Fabian et al., 2008; Jayashree, Sathyanarayanan, Jayaraman & Kalaichelvan, 2010) tem demonstrado exemplos onde as bactérias ácido lácticas foram capazes de produzir vitaminas em alimentos fermentados e com isso torná-las biodisponíveis. Esses achados demonstra uma possível estratégia na elaboração de novos produtos fortificados e uma alternativa econômica, pois agrega valor ao produto sem custos adicionais na produção. Além de riboflavina, folato e vitamina B12, níveis aumentados de outras vitaminas do grupo B, como niacina e piridoxina também foram relatados como resultado da fermentação bactérias ácido lácticas em iogurtes, queijos e outros produtos fermentados (Leblanc et al., 2011). Os benefícios para a saúde associados aos alimentos fermentados são frequentemente atribuídos aos peptídeos bioativos que são sintetizados na degradação microbiana de proteínas pelas bactérias envolvidas na fermentação (Şanlıer et al., 2019).

Os peptídeos bioativos vêm despontando como uma importante ferramenta para o tratamento de diversas doenças. Esses peptídeos variam de 2 a 20 aminoácidos e alguns deles são multifuncionais e podem exercer mais de uma propriedade funcional. Nos últimos anos, os peptídeos têm mostrado diferentes propriedades biológicas dependendo da sequência de aminoácidos, que inclui atividades anti-hipertensivas, antioxidantes, antibacterianas, antitrombóticas, imunomoduladoras, semelhantes a opiáceos, ligação a minerais e atividades hipocolesterolêmicas (Rai et al., 2017).

Está bem estabelecido que a proteína do leite pode atuar como precursora de peptídeos bioativos com várias propriedades fisiológicas. Atualmente, o leite fermentado é a principal fonte de diversos peptídeos bioativos e a ingestão diária de leite e produtos lácteos fermentados tem se mostrado importante tanto para adultos quanto para neonatos (H. Korhonen & Pihlanto, 2003; Hannu Korhonen & Pihlanto, 2006). As principais proteínas do leite são a  $\alpha_s1$ -caseína e  $\beta$ -caseína, que têm a capacidade de liberar mais de 20.000 peptídeos cada, por hidrólise. Peptídeos biologicamente ativos da proteína do leite podem ser produzidos das seguintes formas: (a) fermentação do leite com fermento proteolítico (bactérias ácido lácticas, leveduras); (b) hidrólise da proteína do leite por enzimas derivadas de microrganismos (alcalase, proteases fúngicas) e plantas (por

exemplo, papaína) (c) hidrólise por enzimas digestivas (por exemplo, tripsina, pepsina, quimotripsina). A hidrólise do leite com proteases específicas individuais resulta na formação de peptídeos de diferentes tamanhos e sequências de aminoácidos (Rai et al., 2017).

Um estudo detalhado sobre benefícios dos produtos lácteos fermentados à saúde, investigaram tripeptídeos biologicamente ativos Val-Pro-Pro(VPP) e Ill-Pro-Pro (IPP) (Jauhainen et al., 2010) . (S. M. Kim et al., 2010), propuseram que esses tripeptídeos possam ser uma estratégia dietética para hipertensão moderada. Outro estudo mostrou que o leite fermentado com *Lactobacillus spp.* pode ser um potencial tratamento contra hipertensão moderada pela produção de peptídeos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e ácido gama-aminobutírico (GABA) (Nejati et al., 2013) . O GABA é outro composto biogênico que está envolvido na neurotransmissão. Pode induzir hipotensão, ter efeito diurético, tranquilizante e atividade antitumorigênica. Efeito hipotensor do GABA é baseado em um mecanismo de ação diferente dos peptídeos inibidores da ECA: inibe a liberação de noradrenalina dos terminais nervosos simpáticos periféricos, este por sua vez inibe a estimulação do nervo perivasculare e medeia o efeito hipotensor. Baseado nisto, a fermentação do leite por bactérias lácticas vem sendo explorada como uma alternativa para enriquecer laticínios com GABA (Şanlıer et al., 2019).

À luz desses estudos, foi proposto que durante a fermentação do leite, as bactérias lácticas exibem ação proteolítica sobre as proteínas do leite e, portanto, produz peptídeos anti-hipertensivos (Hsieh et al., 2015). Leite fermentado por *Lactobacillus spp.* pode ter efeitos positivos em tratamento de doenças cardiovasculares causadas por hipertensão (Rodríguez-Figueroa et al., 2013). Além disso, estes tripeptídeos (VPP e IPP) exibiram efeitos terapêuticos na prevenção e tratamento da síndrome metabólica e suas complicações, mostrando propriedade adipogênese semelhante à insulina e modulação da resposta inflamatória em adipócitos (Chakrabarti & Wu, 2015). Nakamura et al. (2013) sugeriram que os peptídeos VPP e IPP reduzir a disfunção arterial e, assim, prevenir doenças cardiovasculares. Além de seus efeitos anti-hipertensivos, esses tripeptídeos apresentam ação antimicrobiana, anti-inflamatória, antimutagênica, antioxidante e propriedades anti-hemolíticas (Aguilar-Toalá et al., 2017) .

### 3.3 Efeitos dos probióticos em diferentes tipos de câncer

Nos últimos anos, muitos estudos têm sido realizados sobre o uso de probióticos na inibição e até mesmo tratamento de vários tipos de câncer (Tabela 2), especialmente cânceres do sistema digestivo. Isso se dá devido à localização e densidade do microrganismo probiótico no trato gastrointestinal. Alguns estudos sobre os efeitos de *L. acidophilus* em vários tipos de câncer foram realizados. Esses estudos relataram que *L. acidophilus* pode causar a morte de células cancerosas através da indução de apoptose. Além disso, as evidências mostraram que os probióticos desempenham um papel importante na regulação da proliferação celular e apoptose. Em um estudo recente de (Altonsy et al., 2010) sugeriram que o gênero *Lactobacillus* induz a via mitocondrial de apoptose em células de carcinoma colorretal (Isazadeh et al., 2021).

Um dos processos patológicos importantes no câncer colorretal é a inibição do processo de apoptose, que é causada por uma supressão de genes pré-apoptóticos e/ou indução de genes antiapoptóticos. A proliferação celular descontrolada e a resistência à apoptose são duas características principais de células cancerosas. Portanto, vários compostos que induzem apoptose em células cancerosas, podem ser considerados agentes anticancerígenos. As evidências indicam que pelo menos 50% dos cânceres humanos são causados por uma dieta inadequada. Portanto, vários alimentos, como os probióticos e seus efeitos sobre as células cancerosas têm sido amplamente avaliados. Dados na literatura sugerem que os probióticos possuem atividade anticancerígena devido a indução de apoptose (Baldwin et al., 2010; Nami et al., 2015). Isazadeh et al. (2021) avaliaram o efeito de *L. acidophilus* na viabilidade celular, alterações morfológicas, alterações e expressão de genes relacionados à apoptose em células de câncer colorretal Caco-2. Eles observaram em seu estudo que o sobrenadante e extrato de *L. acidophilus* causa inibição do crescimento de células de câncer colorretal além de causar alterações que indicam morte

celular programada. A cepa probiótica também foi capaz de aumentar a expressão da proteína pró-apoptótica SMAC e diminuir a do gene survivina.

A survivina é um membro da família de proteínas inibidora da apoptose (IAPs), ela não é apenas uma molécula de proteína essencial para a regulação da mitose e inibição apoptótica, mas também desempenha um papel em certos processos fisiológicos, bem como em condições patológicas, como a carcinogênese em muitos órgãos/células humanas. A survivina é uma IAP que em casos de neoplasia, se apresenta em elevada expressão. Seus níveis de expressão se correlacionam com a piora da evolução clínica da doença. A sua expressão de sobrevivência é mínima em tecidos normais, portanto, tem se tornado um alvo principal tanto para diagnóstico de tumores, prognóstico e para terapias anticancerígenas. A superexpressão de survivina no câncer pode superar checkpoints do ciclo celular para facilitar a progressão aberrante de células transformadas por mitose. A survivina é altamente expressa na fase G2/M e declina rapidamente na fase G1 do ciclo celular, além de inibir caspases e bloquear morte celular (Jaiswal et al., 2015).

O consumo de produtos lácteos fermentados também vem sendo associado a efeitos anticarcinogênicos. Em um estudo onde mulheres que consumiram 4 porções de laticínios com alto teor de gordura/dia (incluindo leite integral, leite, queijo, creme de leite, creme de leite e manteiga) teve uma taxa multivariada de proporção de câncer colorretal quando comparado com as mulheres que consumiram 1 porção/dia. Cada incremento de 2 porções de laticínios com alto teor de gordura/dia correspondeu a uma redução de 13% no risco de câncer colorretal. Esses dados prospectivos sugerem que altas ingestões de laticínios com alto teor de gordura e ácido linoleico conjugado podem reduzir o risco de câncer (Larsson et al., 2005).

Os produtos escolhidos para incorporação de probióticos devem ser cuidadosamente estudados, pois a adição e/ou multiplicação de microrganismos probióticos pode produzir características nos produtos. Para muitos produtos, a adição de probióticos pode representar mudanças que impactam propriedades físico-químicas, devido à atividade metabólica desses microrganismos vivos e/ou alterações feitas nos procedimentos padrão de processamento de alimentos. Assim, a seleção cuidadosa de cepas é necessária para minimizar as perdas de qualidade causadas por alterações de sabor e textura de alimentos (Boza-Mendez et al., 2012).

**Tabela 2:** Efeitos dos probióticos em diferentes linhagens celulares de câncer e modelos animais.

Tipo de câncer	Linhagem celular/ Modelo animal	Microrganismo (s)	Efeito anticarcinogênico	Referências
Adenocarcinoma de cólon	HT-29	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Bebidas lácteas probióticas exibiram efeitos antitumorais em linhagem celular humana, manutenção do nível normal de insulina no sangue, aumento da absorção de ácidos graxos	(Masood et al., 2011)
Adenocarcinoma de cólon	Caco-2	<i>L. acidophilus</i> (ATCC 4356)	Redução da viabilidade Celular; Indução a apoptose; aumento do gene SMAC e diminuição do gene Survivina.	(Isazadeh et al., 2021)
Adenocarcinoma de cólon	Caco-2	<i>E. faecium</i> RM11 e <i>L. fermentum</i> RM28	Leite Fermentado exibiu efeito antiproliferativo em células de câncer de colón	(Thirabunyanon et al., 2009)
Adenocarcinoma de cólon	Caco-2 e HRT-18	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA102 e <i>Lactobacillus casei</i> LC232	Atividade citotóxica	(Awaisheh et al., 2016)
Próstata	DU-145 PC-3	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-05, <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-03, <i>Lactobacillus casei-01</i> , and <i>Bifidobacterium animalis</i> Bb-12.	Bebidas lácteas apresentaram atividades citotóxicas contra ambas as linhagens celulares; Diminuição na porcentagem de células PC-3 na fase G0/G1 e S, seguido por um aumento na fase G2/M e indução de apoptose	(Rosa et al., 2020)
Adenocarcinoma gástrico	HGT-1	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	Leite fermentado induziu apoptose, escada de DNA, parada do ciclo celular e surgimento de uma população subG1 em células de câncer gástrico	(Cousin et al., 2012)

<b>Carcinoma de pulmão humano; adenocarcinoma de cólon humano; adenocarcinoma do estômago e adenocarcinoma de mama humano</b>	SK-MES-1; KCLB 30058; DLD-1; HT-29; AGS; KCLB 21739; MCF- 7	<i>Lactococcus lactis NK34</i>	Redução da viabilidade Celular e de citocinas pró-inflamatórias	(Han et al., 2015)
<b>Adenocarcinoma Gástrico, Cólon, Mama e Cervical</b>	HeLa, MCF-7, AGS, HT-29 e Caco-2	<i>Enterococcus lactis IW5</i>	Diminuição da viabilidade Celular	(Nami et al., 2015)
<b>Adenocarcinoma de Mama</b>	MDA-MB-231	<i>Lactobacillus acidophilus e Lactobacillus crispatus</i>	Redução da viabilidade Celular	(Azam et al., 2014)
<b>Adenocarcinoma de Mama</b>	MDA-MB-231	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Redução da viabilidade Celular	(Kadirareddy et al., 2016)
<b>Adenocarcinoma de Mama</b>	MCF-7	<i>L. brevis MK05</i>	Iogurtes probióticos induziram a apoptose das células e ocasionou aumento de expressão de BAX e diminuição da expressão de BCL2L1 e Bcl-xL	(Pourbaferani et al., 2021)
<b>Colón</b>	Camundongos	<i>Delbrueckii subsp. bulgaricus</i> and <i>S. thermophilus</i>	A alimentação com iogurte diminuiu os níveis da enzima procarcinogênica ( $\beta$ -glicuronidase e nitrorredutase) no intestino grosso de camundongos com tumor de cólon	(De Moreno De LeBlanc & Perdígón, 2005b)
<b>Adenocarcinoma de cólon</b>	Adenocarcinoma de cólon em camundongos CT26	<i>B. longum, B. bifidum, L. acidophilus, L. plantarum</i>	Mix de probióticos ocasionou inibição significativa da proliferação celular, invasão e migração e uma indução da apoptose	(Shang et al., 2020)
<b>Adenocarcinoma de cólon</b>	Camundongos e HCT-116	<i>Pediococcus pentosaceus GS4</i>	Redução da proliferação de HCT-116, indução da apoptose, inibição NF- $\kappa$ B, diminuição eficientemente do câncer de cólon em modelo de camundongos com câncer de cólon induzido por azoximetano (AOM), redução da gravidade da doença, alívio do estresse oxidativo e caracteres neoplásicos	(Dubey et al., 2016)
<b>Adenocarcinoma de cólon</b>	Adenocarcinoma de cólon em camundongos CT26	<i>Lactobacillus, Lactobacillus plantarum A e Lactobacillus rhamnosus b</i>	Redução da viabilidade celular, prolongou o tempo de sobrevivência de camundongos portadores de tumor, produção de imunidade protetora contra as células CT26, aumento das funções efetoras das células CD8+, (NK), infiltração no tecido tumoral, regulação positiva da produção de IFN- $\gamma$ e promoção de Th1,	(Hu et al., 2015)
<b>Câncer de cólon de ratos</b>	Ratos	<i>Lactobacillus salivarius Ren</i>	Redução da Incidência de tumor	(M. Zhang et al., 2015)
<b>Adenocarcinoma de cólon humano</b>	Humanos	<i>Lactobacillus johnsonii e Bifidobacterium longum</i>	Diminuição de contagem de <i>Enterobactérias e Enterococos</i> , redução da concentração de agentes patogênicos e aumento da modulação na imunidade local.	(Gianotti et al., 2010)
<b>Adenocarcinoma de cólon humano</b>	Humanos	<i>Lactobacillus paracasei sub sp. Paracasei e Lactobacillus plantarum</i>	Aumento IL-6 em 72h no pós-operatório, associação entre prebióticos e probióticos foi capaz de substituir a limpeza colônica pré-cirúrgica tradicional	(Horvat et al., 2010)
<b>Adenocarcinoma de cólon humano</b>	Humanos	<i>Lactobacillus Plantarum, Acidophilus, Bifidobacterium longum</i>	Diminuição de taxa de infecção, concentração sérica Zonulin (Proteína ligada à permeabilidade intestinal), tempo de febre pós-operatória, duração da terapia antibiótica e taxa de complicações infecciosas no pós-operatório, inibição da proteína-quinase	(Liu et al., 2013)
<b>Adenocarcinoma de cólon humano</b>	Humanos	<i>Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidófilos</i>	Aumento do nível de IgA, diminuição de Interleucina-6, IgG, IgM, IgA e complicações sépticas, melhora dos efeitos da disbiose bacteriana, imunidade, equilíbrio da flora intestinal; menor risco de infecção e complicação cirúrgica	(J. W. Zhang et al., 2012)

Fonte: Autores.

O potencial efeito anticarcinogênico de leite fermentado probiótico foi confirmado por Thirabunyanon et al., 2009, onde células de adenocarcinoma de cólon foram tratadas com leite fermentado pelas cepas *E. faecium* RM11 e *L. fermentum*

RM28 desencadeando antiproliferação destas células de cólon com taxas de 21-29% e 22-29%, respectivamente. Isso sugeriu que ambas cepas podem ser usadas como potenciais probióticos em alimentos funcionais (Thirabunyanon et al., 2009). Leite fermentado por *Propionibacterium freudenreichii* matou células HGT-1 (células de câncer gástrico humano) de uma maneira dependente do tempo e da dose. Foram observadas características do processo de apoptose, incluindo condensação da cromatina, formação de corpos apoptóticos, DNA escada, produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), potencial perturbação de membrana mitocondrial, ativação de caspase, parada do ciclo celular e surgimento de uma população subG1 (Cousin et al., 2012).

Rosa et al., 2020 estudaram os efeitos antiproliferativos e apoptóticos de bebidas lácteas probióticas feitas com diferentes cepas probióticas (*Lactobacillus acidophilus La-05*, *Lactobacillus acidophilus La-03*, *Lactobacillus casei-01* and *Bifidobacterium animalis -Bb-12*) e uma amostra controle (sem adição de probiótico) em células de câncer de próstata humano DU-145 e PC-3. Todas as amostras testadas apresentaram atividades citotóxicas contra ambas as linhagens celulares. Uma diminuição na porcentagem de células PC-3 na fase G0/G1 e S, seguido por um aumento na fase G2/M foram observados quando as células foram tratadas com as bebidas *L. casei-01*, *Bb-12* e *La-05* (50,0 e 100,0 µg/mL). Os extratos das bebidas causaram extensa indução de apoptose em ambas as linhagens celulares, independentemente da cepa probiótica. No entanto, a bebida adicionada com *L. casei-01* foi a que melhor apresentou resultado, indicando ser uma boa candidata contra as células do câncer de próstata. Esses efeitos foram confirmados por outros autores, que descreveram que bebidas lácteas probióticas produzidas com *Lactobacillus acidophilus* exibiram efeitos antitumorais em células de adenocarcinoma de colón (HT-29), além de auxiliar na manutenção do nível normal de insulina no sangue e aumento da absorção de ácidos graxos (Masood et al., 2011).

As atividades anticancerígenas e anti-inflamatórias do probiótico *Lactococcus lactis* NK34 foram demonstradas por (Han et al., 2015). Linhagens de células SK-MS-1, DLD-1, HT-29, LoVo, AGS e MCF-7 foram tratadas com *L. lactis* NK34, resultando em forte inibição da proliferação (>77% de citotoxicidade,  $p < 0,05$ ). A atividade anti-inflamatória de *L. lactis* NK34 também foi demonstrada, onde a produção de óxido e citocinas pró inflamatórias (fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNFs), interleucina-18 e ciclooxigenase-2 (COX-2) foram reduzidas. Esses resultados sugerem que *L. lactis* NK34 pode ser usado como um microrganismo probiótico para inibir a proliferação de células cancerosas e a produção de citocinas pró-inflamatórias (Han et al., 2015).

A inflamação é o processo de imunidade inata em resposta ao estresse físico, fisiológico e/ou oxidativo. Os TNFs e as citocinas estão envolvidos na promoção de respostas inflamatórias e desempenham papéis críticos na patogênese de doenças inflamatórias autoimunes e doenças malignas. Os TNFs são moléculas angiogênicas que podem facilitar a angiogênese, estimulando proliferação de células endoteliais e modulação da expressão de outros fatores pró-angiogênicos. Essas moléculas são conhecidas por terem atividade antitumoral mediando efeitos citostáticos e citotóxicos sobre tumores. A família TNF inclui TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$  como as principais citocinas de crescimento e inflamação. O TNF- $\alpha$  é uma potente citocina inflamatória, envolvida na manutenção e homeostase do sistema imunológico, inflamação e defesa do hospedeiro. Elevadas concentrações de TNF- $\alpha$  causa necrose tumoral hemorrágica em muitos tipos de câncer e em baixas concentrações aumenta o crescimento e progressão do tumor (Pooja et al., 2011).

A ciclooxigenase (COX) é uma enzima chave na via biossintética que leva à formação de prostaglandinas, que são mediadores de inflamação. Existe principalmente em duas isoformas COX-1 e COX-2. A COX-2 participa da resposta a estímulos inflamatórios, fatores de crescimento, angiogênese, hormônios, mitogênese e carcinogênese. Os inibidores de COX-2 podem reduzir a angiogênese tumoral e promover apoptose. Estudos com modelos animais e humanos demonstraram que o uso de inibidores de COX-2 pode prevenir ou dificultar a progressão de adenomas para carcinomas. A expressão de COX-2 está aumentada de forma significativa em tecidos tumorais (Nogueira et al., 2013).

Em uma pesquisa cujo objetivo foi rastrear a atividade anticarcinogênica de extratos celulares de bactérias probióticas contra linhagens celulares (Caco-2 e HRT-18) de adenocarcinoma de cólon, os resultados demonstraram que *Lactobacillus acidophilus LA102* e *Lactobacillus casei LC232*, possuem atividades citotóxicas pronunciadas, com inibição da proliferação de 37% e 68,5% de LA102, e 48% e 45,7% de LC232 contra Caco-2 e HRT-18, respectivamente, na concentração de 100 µg de extrato/ml. Mesmo que essas observações possam levar a uma perspectiva de uso desses probióticos na prevenção do câncer e até mesmo tratamento, mais investigações adicionais são necessárias para determinar o seu potencial de prevenção do câncer colorretal em humanos (Awaisheh et al., 2016).

O potencial antiproliferativo e apoptótico do *Lactobacillus plantarum* foi avaliado *in vitro* usando a linhagem de células de câncer de mama humano MDA-MB-231 como um sistema modelo. A proliferação de células MDAMB-231 foi inibida com concentrações crescentes de *Lactobacillus plantarum* com características morfológicas alteradas como descolamento celular, arredondamento das células e fragmentação oligonucleossomal do DNA. A citometria de fluxo confirmou a potencial apoptótico de *Lactobacillus plantarum* por dupla coloração ANNEXINA V/PI. Além disso, os resultados indicaram que a apoptose foi mediada por uma inibição da via NF-κB e a superexpressão da proteína Bax (Kadirareddy et al., 2016).

A inflamação está associada à ativação do NF-κB, ambas possuem um duplo papel no câncer. Por um lado, ativação do NF-κB faz parte da defesa imunológica, que atinge e elimina as células transformadas, a ativação completa do NF-κB é acompanhada por uma alta atividade de células imunes citotóxicas contra células cancerosas. Por outro lado, o NF-κB é constitutivamente ativado em muitos tipos de câncer e podem exercer uma variedade de efeitos pró-tumorigênicos (Hoesel & Schmid, 2013).

*Lactobacillus brevis* MK05 isolado de iogurte demonstrou atividade anticarcinogênica em células de câncer de mama MCF-7. A cepa induziu a apoptose das células e ocasionou aumento de expressão de BAX e diminuição da expressão de BCL2L11 e Bcl-XL, genes envolvidos na apoptose. BCL-2 e Bcl-xL são membros da família de genes antiapoptóticos que previne a apoptose inibindo os genes pró-apoptóticos Bax e Bak. O processo de apoptose é induzido quando a atividade dos fatores pró-apoptóticos aumenta com a diminuição do efeito inibitório de fatores antiapoptóticos. Vários estudos mostraram que na ausência de Bax e um aumento no Bcl-2, o câncer de mama se espalha rapidamente, e a razão Bcl-2/Bax é de particular importância na indução de apoptose. Os probióticos podem equilibrar e induzir apoptose suprimindo os agentes antiapoptóticos Bcl-2 e Bcl-xL, inibindo mediadores de proliferação celular. Sendo assim, o presente estudo apresenta uma espécie de bactéria probiótica isolada de produtos lácteos tradicionais como uma potencial nova cepa probiótica e confirma seu possível papel na cura do câncer de mama (Pourbaferani et al., 2021).

Em camundongos, a alimentação com iogurte probiótico foi capaz de inibir o câncer de cólon. A alimentação com iogurte diminuiu os níveis da enzima procarcinogênica (β-glicuronidase e nitrorredutase) no intestino grosso de camundongos com tumor de cólon. Mesmo havendo muitas evidências de propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras para iogurtes, o efeito que explica a atividade anticarcinogênica de iogurtes é de que possivelmente as bactérias do iogurte também pode afetar as enzimas da flora intestinal relacionadas à carcinogênese do cólon, conforme relatado para outros probióticos em diferentes tumores animais (De Moreno De LeBlanc & Perdigón, 2005a).

O probiótico *Pediococcus pentosaceus* GS4 produz ácido linoleico conjugado (CLA) através da biohidrogenação, que pode ser vital para a mitigação do câncer de cólon. Dubey et al., 2016 avaliaram o potencial anticancerígeno do probiótico GS4 contra o câncer de cólon. CLA produzido pelo probiótico GS4 reduziu a proliferação de HCT-116 *in vitro* induziu a apoptose e subsequentemente inibiu NF-κB. O probiótico GS4 diminuiu eficientemente o câncer de cólon em modelo de camundongos com câncer de cólon induzido por azoximetano (AOM), o que foi evidenciado pela redução da gravidade da doença, alívio do estresse oxidativo e caracteres neoplásicos (Dubey et al., 2016).

Os efeitos anticarcinogênicos dos probióticos em modelos de células animais foram confirmados por outros estudos. (Shang et al., 2020) sugeriram que uma mistura de diferentes cepas probióticas inibiu significativamente a capacidade de proliferação, invasão e migração de células CT26 (adenocarcinoma de cólon em camundongos) em comparação com as células de controle ( $P < 0,05$ ). Nos experimentos, o volume tumoral de camundongos que foram alimentados com a mistura probiótica foi significativamente menor do que o grupo controle. Mais células apoptóticas e infiltração de células imunes foram mostradas nos tecidos tumorais dos camundongos tratados com a mistura probiótica, e um aumento do número de células CD8+ nos tecidos tumorais e do baço quando comparado com os camundongos do grupo controle.

Já (Hu et al., 2015)) indicaram que a administração de *L. rhamnosus* e *L. plantarum* inibiu o crescimento de células CT26, prolongou o tempo de sobrevivência de camundongos portadores de tumor, produziu imunidade protetora contra as células CT26, aumentando as funções efetoras das células CD8+ e natural killer (NK), infiltração no tecido tumoral, regulação positiva da produção de IFN- $\gamma$  e promoção de Th1, sugerindo que *L. plantarum* pode aumentar a resposta da imunidade antitumoral e retardar a formação de tumor.

O uso de probióticos no tratamento oncológico segue inconclusivo, principalmente no que diz respeito aos respectivos efeitos sobre o tratamento dos pacientes submetidos a cirurgia colorretal (Horvat et al., 2010), os resultados mostraram que o uso da associação entre prebióticos e probióticos foi capaz de substituir a limpeza colônica pré-cirúrgica tradicional. (Gianotti et al., 2010) observou que o uso de probióticos por pacientes oncológicos foi capaz de diminuir contagem de *Enterobactérias* e *Enterococos*, e também a concentração de agentes patogênicos e aumentando a modulação na imunidade local. Além de diminuir taxas de infecção, tempo de febre pós-operatória, duração da terapia antibiótica, taxa de complicações infecciosas no pós-operatório e diminuição de Interleucina-6, IgG, IgM e IgA (Liu et al., 2013; J. W. Zhang et al., 2012).

#### 4. Conclusão

Os produtos lácteos são capazes de fornecer benefícios para saúde do consumidor, pois possuem propriedades antioxidantes e podem atuar como coadjuvantes em terapias convencionais, abordando doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, desordens intestinais além de possuírem propriedades quimiopreventivas. Os produtos lácteos fermentados, mostraram ser uma excelente matriz alimentar para veiculação de bactérias probióticas, são ricos em vitaminas e minerais altamente biodisponível e excelentes sintetizadores de peptídeos biologicamente ativos. Além disso, os alimentos probióticos exibiram efeitos anticarcinogênicos reduzindo a viabilidade de células tumorais, indução de apoptose, parada de ciclo celular e diminuição dos níveis de enzima procarcinogênica e modulação de genes envolvidos no mecanismo apoptótico. Sendo assim, mais estudos são necessários para elucidar o papel de produtos lácteos probióticos no câncer.

#### Referências

- Aguilar-Toalá, J. E., Santiago-López, L., Peres, C. M., Peres, C., García, H. S., Vallejo-Cordoba, B., González-Córdova, A. F., & Hernández-Mendoza, A. (2017). Assessment of multifunctional activity of bioactive peptides derived from fermented milk by specific *Lactobacillus plantarum* strains. *Journal of Dairy Science*, *100*(1), 65–75. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11846>
- Altay, F., Karbancioglu-Güler, F., Daskaya-Dikmen, C., & Heperkan, D. (2013). A review on traditional Turkish fermented non-alcoholic beverages: Microbiota, fermentation process and quality characteristics. *International Journal of Food Microbiology*, *167*(1), 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.06.016>
- Altosy, M. O., Andrews, S. C., & Tuohy, K. M. (2010). Differential induction of apoptosis in human colonic carcinoma cells (Caco-2) by *Atopobium*, and commensal, probiotic and enteropathogenic bacteria: Mediation by the mitochondrial pathway. *International Journal of Food Microbiology*, *137*(2–3), 190–203. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.11.015>
- Awaisheh, S. S., Obeidat, M. M., Assaf, A. M., Rahahleh, R. J., & Processing, F. (2016). *In vitro* cytotoxic activity of probiotic bacterial cell extracts against Caco-2 and HRT-18 colorectal cancer cells. *69*, 27–31.
- Azam, R., Ghafouri-Fard, S., Tabrizi, M., Modarressi, M. H., Ebrahimzadeh-Vesal, R., Daneshvar, M., Mobasheri, M. B., & Motevaseli, E. (2014). *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus crispatus* culture supernatants downregulate expression of cancer-testis genes in the MDA-MB-231 cell line. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *15*(10), 4255–4259. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.10.4255>

- Baldwin, C., Millette, M., Oth, D., Ruiz, M. T., Luquet, F. M., & Lacroix, M. (2010). Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *L. casei* mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis. *Nutrition and Cancer*, 62(3), 371–378. <https://doi.org/10.1080/01635580903407197>
- Balthazar, C. F., Pimentel, T. C., Ferrão, L. L., Almada, C. N., Santillo, A., Albenzio, M., Mollakhalili, N., Mortazavian, A. M., Nascimento, J. S., Silva, M. C., Freitas, M. Q., Sant'Ana, A. S., Granato, D., & Cruz, A. G. (2017). Sheep Milk: Physicochemical Characteristics and Relevance for Functional Food Development. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(2), 247–262. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12250>
- Barros, V. C. (2021). *Uma análise de consumo de alimentos probióticos com estudantes de uma instituição de ensino superior Probiotic products consuming analysis with a university education institution students Análisis del consumo de alimentos probioticos con estudiantes de un. 2021*, 1–16.
- Boza-Mendez, E., Lopez-Calvo, R., & Cortes-Munoz, M. (2012). Innovative Dairy Products Development Using Probiotics: Challenges and Limitations. *Probiotics*. <https://doi.org/10.5772/50104>
- Brasil. (2020). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil | INCA - Instituto Nacional de Câncer. In *Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva*. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. In *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (Vol. 68, Issue 6, pp. 394–424). <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Burgain, J., Gaiani, C., Linder, M., & Scher, J. (2011). Encapsulation of probiotic living cells: From laboratory scale to industrial applications. *Journal of Food Engineering*, 104(4), 467–483. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2010.12.031>
- Casarin, S. T., Porto, A. R., Gabatz, R. I. B., Bonow, C. A., Ribeiro, J. P., & Mota, M. S. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health / Types of literature review: considerations of the editors of the Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*, 10(5), 1–7. <https://doi.org/10.15210/jonah.v10i5.19924>
- Casarotti, Sabrina N, Carneiro, B. M., & Penna, A. L. B. (2014). Evaluation of the effect of supplementing fermented milk with quinoa flour on probiotic activity. *Journal of Dairy Science*, 97(10), 6027–6035. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8197>
- Casarotti, Sabrina Neves, & Penna, A. L. B. (2015). Acidification profile, probiotic in vitro gastrointestinal tolerance and viability in fermented milk with fruit flours. *International Dairy Journal*, 41, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2014.08.021>
- Chakrabarti, S., & Wu, J. (2015). Milk-derived tripeptides IPP (Ile-Pro-Pro) and VPP (Val-Pro-Pro) promote adipocyte differentiation and inhibit inflammation in 3T3-F442A cells. *PLoS ONE*, 10(2), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117492>
- Chaves-López, C., Serio, A., Grande-Tovar, C. D., Cuervo-Mulet, R., Delgado-Ospina, J., & Paparella, A. (2014). Traditional Fermented Foods and Beverages from a Microbiological and Nutritional Perspective: The Colombian Heritage. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(5), 1031–1048. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12098>
- Cousin, F. J., Joann-Lanhouet, S., Dimanche-Boitrel, M. T., Corcos, L., & Jan, G. (2012). Milk fermented by propionibacterium freudenreichii induces apoptosis of HGT-1 human gastric cancer cells. *PLoS ONE*, 7(3), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031892>
- De Moreno De LeBlanc, A., & Perdígón, G. (2005a). Reduction of  $\beta$ -glucuronidase and nitroreductase activity by yoghurt in a murine colon cancer model. *Biocell*, 29(1), 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2012.10.027>
- De Moreno De LeBlanc, A., & Perdígón, G. (2005b). Reduction of  $\beta$ -glucuronidase and nitroreductase activity by yoghurt in a murine colon cancer model. *Biocell*, 29(1), 15–24.
- Denipote, F. G., Trindade, E. B. S. D. M., & Burini, R. C. (2010). [Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer]. *Arquivos de Gastroenterologia*, 47(1), 93–98.
- Dubey, V., Ghosh, A. R., Bishayee, K., & Khuda-Bukhsh, A. R. (2016). Appraisal of the anti-cancer potential of probiotic *Pediococcus pentosaceus* GS4 against colon cancer: In vitro and in vivo approaches. *Journal of Functional Foods*, 23, 66–79. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.02.032>
- Fabian, E., Majchrzak, D., Dieminger, B., Meyer, E., & Elmadfa, I. (2008). Influence of probiotic and conventional yoghurt on the status of vitamins B1, B2 and B6 in young healthy women. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 52(1), 29–36. <https://doi.org/10.1159/000114408>
- Ferrari, R. (2015). Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing*, 24(4), 230–235. <https://doi.org/10.1179/2047480615z.000000000329>
- Filbido, G. S., Siquieri, J. P. A., & Bacarji, A. G. (2019). Perfil do consumidor de alimentos lácteos funcionais em Cuiabá-MT. *Revista Principia - Divulgação Científica e Tecnológica Do IFPB*, 1(45), 31. <https://doi.org/10.18265/1517-03062015v1n45p31-39>
- Gianotti, L., Morelli, L., Galbiati, F., Rocchetti, S., Coppola, S., Beneduce, A., Gilardini, C., Zonenschain, D., Nespoli, A., & Braga, M. (2010). A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World Journal of Gastroenterology*, 16(2), 167–175. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i2.167>
- Gomes, C. R., Vissotto, F. Z., Fadini, A. L., De Faria, E. V., & Luiz, A. M. (2007). Influência de diferentes agentes de corpo nas características reológicas e sensoriais de chocolates diet em sacarose e light em calorias. *Ciencia e Tecnologia de Alimentos*, 27(3), 614–623. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612007000300029>
- Han, K. J., Lee, N. K., Park, H., & Paik, H. D. (2015). Anticancer and anti-inflammatory activity of probiotic *Lactococcus lactis* nk34. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(10), 1697–1701. <https://doi.org/10.4014/jmb.1503.03033>
- Hoesel, B., & Schmid, J. A. (2013). The complexity of NF- $\kappa$ B signaling in inflammation and cancer. *Molecular Cancer*, 12(1), 86. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-86>

- Horvat, M., Krebs, B., Potrč, S., Ivanecz, A., & Kompan, L. (2010). Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 122(SUPPL. 2), 26–30. <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1347-8>
- Hsieh, C. C., Hernández-Ledesma, B., Fernández-Tomé, S., Weinborn, V., Barile, D., & De Moura Bell, J. M. L. N. (2015). Milk proteins, peptides, and oligosaccharides: Effects against the 21st century disorders. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/146840>
- Hu, J., Wang, C., Ye, L., Yang, W., Huang, H., Meng, F., Shi, S., & Ding, Z. (2015). Anti-tumour immune effect of oral administration of *Lactobacillus plantarum* to CT26 tumour-bearing mice. *Journal of Biosciences*, 40(2), 269–279. <https://doi.org/10.1007/s12038-015-9518-4>
- Hwang, J., Kim, J. chul, Moon, H., Yang, J. yeon, & Kim, M. K. (2017). Determination of sodium contents in traditional fermented foods in Korea. *Journal of Food Composition and Analysis*, 56, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2016.11.013>
- Isazadeh, A., Hajazimian, S., Shadman, B., Safaei, S., Bedoustani, A. B., Chavoshi, R., Shanebandi, D., Mashayekhi, M., Nahaei, M., & Baradaran, B. (2021). Anti-Cancer Effects of Probiotic *Lactobacillus acidophilus* for Colorectal Cancer Cell Line Caco-2 through Apoptosis Induction. *Pharmaceutical Sciences*, 27(2), 262–267. <https://doi.org/10.34172/PS.2020.52>
- Jaiswal, P. K., Goel, A., & Mittal, R. D. (2015). Survivin: A molecular biomarker in cancer. *Indian Journal of Medical Research*, 142(April), 389–397.
- Jauhainen, T., Pilvi, T., Cheng, Z. J., Kautiainen, H., Müller, D. N., Vapaatalo, H., Korpela, R., & Mervaala, E. (2010). Milk products containing bioactive tripeptides have an antihypertensive effect in double transgenic rats (dTGR) harbouring human renin and human angiotensinogen genes. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2010(Ang II). <https://doi.org/10.1155/2010/287030>
- Jayashree, Sathyanarayanan, Jayaraman, K., & Kalaichelvan, G. (2010). Isolation, Screening and Characterization of Riboflavin. *Recent Research in Science and Technology*, 2(1), 83–88.
- Kadirareddy, R. H., Ghantavemuri, S., & Devi, U. M. (2016). *Kadirareddy RH Asian Pac J cancer Prev 2016*. 17, 3395–3403.
- Kim, B., Hong, V. M., Yang, J., Hyun, H., Im, J. J., Hwang, J., Yoon, S., & Kim, J. E. (2016). A review of fermented foods with beneficial effects on brain and cognitive function. *Preventive Nutrition and Food Science*, 21(4), 297–309. <https://doi.org/10.3746/pnf.2016.21.4.297>
- Kim, S. M., Park, S., & Choue, R. (2010). Effects of fermented milk peptides supplement on blood pressure and vascular function in spontaneously hypertensive rats. *Food Science and Biotechnology*, 19(5), 1409–1413. <https://doi.org/10.1007/s10068-010-0201-0>
- Korhonen, H., & Pihlanto, A. (2003). Food-derived Bioactive Peptides - Opportunities for Designing Future Foods. *Current Pharmaceutical Design*, 9(16), 1297–1308. <https://doi.org/10.2174/1381612033454892>
- Korhonen, Hannu, & Pihlanto, A. (2006). *Bioactive peptides : Production and functionality*. 16, 945–960. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.10.012>
- Larsson, S. C., Bergkvist, L., & Wolk, A. (2005). High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82(4), 894–900. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.4.894>
- Leblanc, J. G., Laiño, J. E., del Valle, M. J., Vannini, V., van Sinderen, D., Taranto, M. P., de Valdez, G. F., de Giori, G. S., & Sesma, F. (2011). B-Group vitamin production by lactic acid bacteria - current knowledge and potential applications. *Journal of Applied Microbiology*, 111(6), 1297–1309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2011.05157.x>
- Liu, Z. H., Huang, M. J., Zhang, X. W., Wang, L., Huang, N. Q., Peng, H., Lan, P., Peng, J. S., Yang, Z., Xia, Y., Liu, W. J., Yang, J., Qin, H. L., & Wang, J. P. (2013). The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: A double-center and double-blind randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 97(1), 117–126. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040949>
- Masood, M. I., Qadir, M. I., Shirazi, J. H., & Khan, I. U. (2011). Beneficial effects of lactic acid bacteria on human beings. *Critical Reviews in Microbiology*, 37(1), 91–98. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2010.536522>
- Matsushita, M., Fujita, K., & Nonomura, N. (2020). Influence of diet and nutrition on prostate cancer. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 4). <https://doi.org/10.3390/ijms21041447>
- Moreno-Montoro, M., Jauregi, P., Navarro-Alarcón, M., Olalla-Herrera, M., Giménez-Martínez, R., Amigo, L., & Miralles, B. (2018). Bioaccessible peptides released by in vitro gastrointestinal digestion of fermented goat milks. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 410(15), 3597–3606. <https://doi.org/10.1007/s00216-018-0983-0>
- Nakamura, T., Hirota, T., Mizushima, K., Ohki, K., Naito, Y., Yamamoto, N., & Yoshikawa, T. (2013). Milk-derived peptides, val-pro-pro and ile-pro-pro, attenuate atherosclerosis development in apolipoprotein e-deficient mice: A preliminary study. *Journal of Medicinal Food*, 16(5), 396–403. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.2541>
- Nami, Y., Haghshenas, B., Haghshenas, M., Abdullah, N., & Khosroushahi, A. Y. (2015). The Prophylactic effect of probiotic *Enterococcus lactis* IW5 against different human cancer cells. *Frontiers in Microbiology*, 6(NOV), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01317>
- Nejati, F., Rizzello, C. G., Di Cagno, R., Sheikh-Zeinoddin, M., Diviccaro, A., Minervini, F., & Gobbetti, M. (2013). Manufacture of a functional fermented milk enriched of Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE)-inhibitory peptides and  $\gamma$ -amino butyric acid (GABA). *LWT - Food Science and Technology*, 51(1), 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.09.017>
- Nespolo, C. R., & Brandelli, A. (2010). Production Of Bacteriocin-Like Substances By Lactic Acid Bacteria Isolated From Regional Ovine Cheese. *Brazilian Journal of Microbiology*, 41, 1009–1018.
- Nogueira, R. B., Pires, A. R. C., Soares, T. M. S., Rodrigues, S. R. de S., Campos, M. A. M., Toloi, G. C., & Waisberg, J. (2013). Imunoexpressão das proteínas COX-2, p53 e caspase-3 em adenoma colorretal e mucosa não neoplásica. *ARTIGO ORIGINAL*, 11(11), 456–461.

- Nogueira, T. R., Caldas, D. R. C., Araújo, C. G. B. de, Silva, M. da C. M. e, Nogueira, N. do N., & Rodrigues, G. P. (2019). Potencial inflamatório da dieta e risco de câncer de mama. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 22, e571. <https://doi.org/10.25248/reas.e571.2019>
- Nuraida, L. (2015). A review: Health promoting lactic acid bacteria in traditional Indonesian fermented foods. *Food Science and Human Wellness*, 4(2), 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2015.06.001>
- Ong, L., Henriksson, A., & Shah, N. P. (2006). Development of probiotic Cheddar cheese containing *Lactobacillus acidophilus*, *Lb. casei*, *Lb. paracasei* and *Bifidobacterium* spp. and the influence of these bacteria on proteolytic patterns and production of organic acid. *International Dairy Journal*, 16(5), 446–456. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.05.008>
- Pooja, S., Francis, A., Bid, H. K., Kumar, S., Rajender, S., Ramalingam, K., Thangaraj, K., & Konwar, R. (2011). Role of ethnic variations in TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  polymorphisms and risk of breast cancer in India. *Breast Cancer Research and Treatment*, 126(3), 739–747. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1175-6>
- Pourbaferani, M., Modiri, S., Norouzy, A., Maleki, H., Heidari, M., Alidoust, L., Derakhshan, V., Zahiri, H. S., & Noghabi, K. A. (2021). A Newly Characterized Potentially Probiotic Strain, *Lactobacillus brevis* MK05, and the Toxicity Effects of its Secretory Proteins Against MCF-7 Breast Cancer Cells. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 13(4), 982–992. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09766-8>
- Rai, A. K., Sanjukta, S., & Jeyaram, K. (2017). Production of angiotensin I converting enzyme inhibitory (ACE-I) peptides during milk fermentation and their role in reducing hypertension. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), 2789–2800. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1068736>
- Ranadheera, C. S., Vidanarachchi, J. K., Rocha, R. S., Cruz, A. G., & Ajlouni, S. (2017). Probiotic delivery through fermentation: Dairy vs. non-dairy beverages. *Fermentation*, 3(4), 1–17. <https://doi.org/10.3390/fermentation3040067>
- Rodríguez-Figueroa, J. C., González-Córdova, A. F., Astiazaran-García, H., & Vallejo-Cordoba, B. (2013). Hypotensive and heart rate-lowering effects in rats receiving milk fermented by specific *Lactococcus lactis* strains. In *British Journal of Nutrition* (Vol. 109, Issue 5, pp. 827–833). <https://doi.org/10.1017/S0007114512002115>
- Rosa, L. S., Santos, M. L., Abreu, J. P., Balthazar, C. F., Rocha, R. S., Silva, H. L. A., Esmerino, E. A., Duarte, M. C. K. H., Pimentel, T. C., Freitas, M. Q., Silva, M. C., Cruz, A. G., & Teodoro, A. J. (2020). Antiproliferative and apoptotic effects of probiotic whey dairy beverages in human prostate cell lines. *Food Research International*, 137(June 2019), 109450. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109450>
- Saber, A., Alipour, B., Faghfoori, Z., & Yari Khosroushahi, A. (2017). Cellular and molecular effects of yeast probiotics on cancer. *Critical Reviews in Microbiology*, 43(1), 96–115. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2016.1179622>
- Şanlıer, N., Gökçen, B. B., & Sezgin, A. C. (2019). Health benefits of fermented foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(3), 506–527. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1383355>
- Sanz, Y. (2007). Ecological and functional implications of the acid-adaptation ability of *Bifidobacterium*: A way of selecting improved probiotic strains. *International Dairy Journal*, 17(11), 1284–1289. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2007.01.016>
- Shang, F., Jiang, X., Wang, H., Chen, S., Wang, X., Liu, Y., Guo, S., Li, D., Yu, W., Zhao, Z., & Wang, G. (2020). The inhibitory effects of probiotics on colon cancer cells: In vitro and in vivo studies. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 11(6), 1224–1232. <https://doi.org/10.21037/JGO-20-573>
- Sierra, R. T., Trabazo, R. L., & Velázquez, J. B. (2006). *Productos lácteos fermentados*. 4(1), 54–66.
- Silva, V. , & Orlandelli, R. C. (2019). Desenvolvimento De Alimentos Funcionais Nos Últimos Anos: Uma Revisão Development. *Revista UNINGÁ*, 56(2), 182–194.
- Siva Kumar, K., Sastry, N., & Mishra, H. P. and V. (2015). Colon Cancer Prevention through Probiotics: An Overview. *Journal of Cancer Science & Therapy*, 07(03), 81–92. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000329>
- Stanton, C., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., & Van Sinderen, D. (2005). Fermented functional foods based on probiotics and their biogenic metabolites. *Current Opinion in Biotechnology*, 16(2), 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2005.02.008>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
- Thirabunyanon, M., Boonprasom, P., & Niamsup, P. (2009). Probiotic potential of lactic acid bacteria isolated from fermented dairy milks on antiproliferation of colon cancer cells. *Biotechnology Letters*, 31(4), 571–576. <https://doi.org/10.1007/s10529-008-9902-3>
- Urbiené, S., & Leskauskaitė, D. (2006). Formation of some organic acids during fermentation of milk. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 15(3), 277–281. <http://journal.pan.olsztyn.pl/FORMATION-OF-SOME-ORGANIC-ACIDS-DURING-FERMENTATION-OF-MILK,97948,0,2.html>
- Van De Bunt, B., Bron, P. A., Sijtsma, L., De Vos, W. M., & Hugenholtz, J. (2014). Use of non-growing *Lactococcus lactis* cell suspensions for production of volatile metabolites with direct relevance for flavour formation during dairy fermentations. *Microbial Cell Factories*, 13(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12934-014-0176-2>
- Vinderola, G., Binetti, A., Burns, P., & Reinheimer, J. (2011). Cell viability and functionality of probiotic bacteria in dairy products. *Frontiers in Microbiology*, 2(MAY), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00070>
- Yerlikaya, O. (2014). Starter cultures used in probiotic dairy product preparation and popular probiotic dairy drinks. *Food Science and Technology*, 2014(June), 221–229.
- Zhang, J. W., Du, P., Gao, J., Yang, B. R., Fang, W. J., & Ying, C. M. (2012). Preoperative probiotics decrease postoperative infectious complications of colorectal cancer. *American Journal of the Medical Sciences*, 343(3), 199–205. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31823aace6>
- Zhang, M., Fan, X., Fang, B., Zhu, C., Zhu, J., & Ren, F. (2015). Effects of *Lactobacillus salivarius* Ren on cancer prevention and intestinal microbiota in 1, 2-dimethylhydrazine-induced rat model. *Journal of Microbiology*, 53(6), 398–405. <https://doi.org/10.1007/s12275-015-5046-z>