

MARCIA DOS SANTOS MORAES

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP.*

LUCIANA PERES DOS SANTOS OLIVEIRA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP.*

CELINE DE CARVALHO FURTADO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP.*

FABIANA GASPAR GONZALEZ

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP.*

*Recebido em dezembro de 2017.
Aprovado em março de 2018.*

EFEITOS FUNCIONAIS DOS PROBIÓTICOS COM ÊNFASE NA ATUAÇÃO DO KEFIR NO TRATAMENTO DA DISBIOSE INTESTINAL

RESUMO

Do ponto de vista científico, os probióticos constituem um importante campo de investigação e estudo, tendo a microbiota intestinal como ponto de partida. Através de estudos avaliados, foi possível perceber que os alimentos funcionais conferem benefícios a saúde do hospedeiro. Os probióticos mais especificamente o kefir, são carboidratos não digeríveis, que modulam a função fisiológica do intestino protegendo contra a ação dos patógenos. E juntos, com os prebióticos, os grãos tem ação simbiótica. Pode-se então afirmar, que a utilização desses alimentos, beneficiam a prevenção e o controle de doenças relacionadas ao intestino, principalmente a disbiose, entre outras.

Palavras-Chave: alimentos funcionais; probióticos; kefir; microbiota e disbiose intestinal.

FUNCTIONAL EFFECTS OS PROBIOTICS WITH EMPHASIS ON KEFIR'S ACTION IN THE TREATMENT OF INTESTINAL DISBIOSIS

ABSTRACT

From the scientific point of view, probiotics constitute an important field of investigation and study, with the intestinal microbiota as a starting point. Through evaluated studies, it was possible to perceive that the functional foods confer benefits to the health of the host. Probiotics, more specifically kefir, are nondigestible carbohydrates, which modulate the physiological function of the intestine protecting against the action of the pathogens. And together, with the prebiotics, the grains have symbiotic action. It can then be said that the use of these foods benefit the prevention and control of diseases related to the intestine, especially dysbiosis, among others.

Keywords: functional foods; probiotics; kefir; microbiota and intestinal dysbiosis.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os hábitos alimentares e o estilo de vida, passaram por várias modificações, o que leva a uma sobrecarga nos sistemas do organismo. Houve também aumento da oferta de vários alimentos, mas paralelamente ocorreu redução na qualidade nutricional dos mesmos, causada por vários fatores, como:

- a) Empobrecimento da quantidade de nutrientes do solo;
- b) Perda nutricional causada por armazenamento, transporte e manuseio impróprios;
- c) Perda de nutrientes e contaminação química causada pela industrialização dos alimentos, dentre outros.

Simultaneamente, o organismo sofreu modificações, passando a exigir maior quantidade de nutrientes para lidar com os desequilíbrios gerados por situações como: poluição ambiental, estresse físico e emocional e o aumento no consumo de alimentos com fatores antinutricionais e industrializados (ALMEIDA et al., 2009).

A nutrição clínica funcional é uma forma contemporânea de abordar a ciência da nutrição e tem como propósito avaliar a interação do organismo com o alimento.

É preciso nutrir o organismo adequadamente, em quantidade e qualidade, a fim de que receba todos os nutrientes essenciais ao seu bom funcionamento e ainda garantir que esses alimentos sejam bem digeridos, absorvidos e utilizados. (ALMEIDA et al., 2009).

Os alimentos funcionais surgiram inicialmente no Japão, em meados da década de 80, e nos anos 90, recebeu a designação em inglês de Foshi (food for specified health, alimentos para uso específico da saúde), referindo-se aos alimentos usados como parte de uma dieta normal que demonstram benefícios fisiológicos e/ou reduzem o risco de doenças crônicas, além de suas funções básicas nutricionais. (COSTA; ROSA, 2010).

A microbiota é considerada um ecossistema bacteriano humano, que exerce papel de proteção contra bactérias patogênicas, prevenindo a disbiose (BARBOSA, 2010).

Qualquer alteração na composição da microbiota é chamado de disbiose (TOMASELLO et al., 2016). Alterações em sua composição podem levar a um aumento da permeabilidade intestinal, resultando numa passagem crescente de lipopolissacarídeo (LPS) para a circulação sistêmica, o que gera uma endotoxemia metabólica e desenvolvimento de um estado inflamatório crônico. Os patógenos por sítios de ligação nas células epiteliais e na camada da mucosa, além de diminuir alterações nas tight junction e aumentar a produção e liberação de IgA secretora (FRAZIER; DIBAISE; MCCLAIN, 2011; SCHIPPA & CONTE, 2014; TEIXEIRA et al., 2012).

A disbiose além de provocar sintomas como gases, diarreia ou constipação também está relacionada com doenças cardiovasculares, síndromes metabólicas e distúrbios do sistema nervoso central (MILLION et al., 2012; PALAU-RODRIGUES et al., 2015).

Os probióticos são microorganismos vivos, capazes de prevenir e controlar doenças principalmente gastrintestinais, entre outras (OLIVEIRA et al., 2017).

O Kefir é um alimento simbiótico (pré e probiótico), que auxilia na prevenção e tratamento de disbiose intestinal. Trata-se de uma bebida de leite fermentado que tem sua origem nas montanhas do Cáucaso da Rússia. Sendo este preparado por inoculação de leite com Grãos de Kefir que são uma combinação de bactérias e leveduras, numa matriz simbiótica (DESENTHUM; JOHN, 2015).

Esta bebida certamente tem sido apresentada por conter várias propriedades funcionais como propriedades antimicrobianas, anticancerígenas, probióticas, entre outras (DESENTHUM; JOHN, 2015).

Diante do exposto acima o objetivo do trabalho foi apresentar os efeitos funcionais dos probióticos com ênfase no kefir, para o tratamento da disbiose intestinal, destacando sua importância na saúde.

METODOLOGIA

Para coleta de dados foram consultadas referências disponíveis, através de buscas manuais nas bases de dados Google, Pubmed, nas línguas inglesa e portuguesa. Destes estudos, foram selecionados 57 trabalhos, subdivididos em dissertações de mestrado, literaturas, artigos e de sites institucionais (OMS, FAO, ANVISA e OMG), realizados em humanos.

A realização das buscas das referências foi efetuada utilizando-se os descritores: alimentos funcionais, probióticos, kefir, microbiota e disbiose intestinal.

Os artigos foram selecionados com a data de publicação entre os anos de 2007 e 2017. A seleção do material foi realizada conforme a sequência de leitura que consiste em análises dos títulos, resumos e artigos na íntegra.

RESULTADOS

A diversidade e composição da microbiota intestinal são profundamente influenciadas pela dieta do hospedeiro, estilo de vida e fatores ambientais, portanto, as mudanças dietéticas podem afetar profundamente a composição bacteriana da microbiota intestinal (MASLOWSKI; MACKAY, 2011).

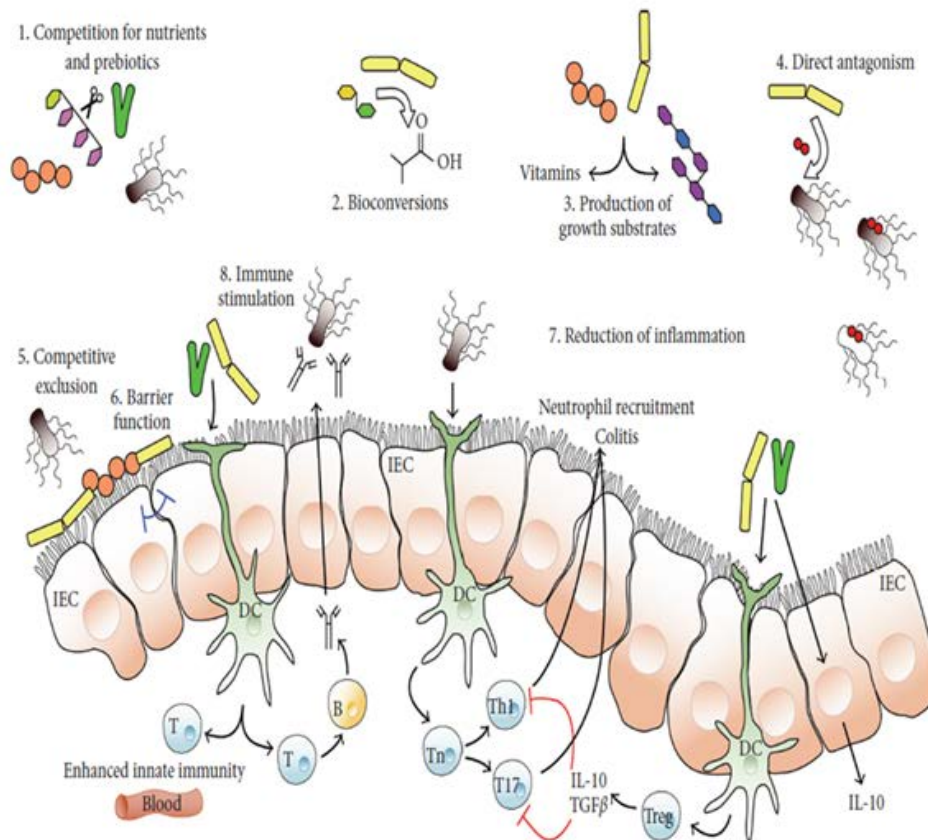
O desequilíbrio da microbiota pode levar a perda de efeitos imunes normais reguladores na mucosa do intestino, sendo associada a um número de doenças inflamatórias. Obter a homeostase durante o momento de colonização do trato gastrointestinal (TGI), é um dos principais elementos para a modulação do sistema imune e indução da tolerância imunológica. O não funcionamento desse sistema leva ao aparecimento de doenças autoimunes ou atópicas. (SATOKARI et al., 2014; FRANCINO., 2014).

A disbiose, ou seja, o desequilíbrio da microbiota, induzida principalmente pelo estilo de vida, tem sido amplamente considerada na crescente incidência de doenças inflamatórias, como alergias, doença inflamatória intestinal e até mesmo a obesidade (SCHIPPA S., 2014; BIENENSTOCK J.;2015).

Dentre as principais causas da disbiose, estão o uso indiscriminado e irracional de fármacos, sobretudo os antibióticos e os anti-inflamatórios hormonais e não-hormonais, e os laxantes (SANTOS, 2010). Outros fatores também são levados em consideração, como a idade, o tempo de trânsito e pH intestinal, a disponibilidade de material fermentável, o estado imunológico do hospedeiro e a má digestão (ALMEIDA et al., 2009).

A disbiose torna-se ainda mais perigosa quando se associa, ou até mesmo provoca outros distúrbios, como o aumento da permeabilidade intestinal, pois favorece a absorção das toxinas pelo organismo. Visto que, uma das principais funções da mucosa intestinal é sua atividade de barreira, que impede as moléculas ou microrganismos antigênicos ou patógenos de entrarem na circulação sistêmica. (ALMEIDA et al., 2009).

Figura 1 - Representação gráfica permeabilidade intestinal.



Fonte: O'toole; Cooney 2008.

A permanência das bactérias no intestino depende dessa ligação, o que exige uma especificidade e possibilita a colonização (ANDRADE, 2010).

Sabe-se que a ingestão do alimento não garante que seus respectivos nutrientes estarão totalmente biodisponíveis a serem utilizados por nosso organismo. Devem existir condições químicas, bioquímicas e fisiológicas adequadas para que ele possa ser degradado e utilizado. A presença ou ausência de um nutriente essencial pode afetar a biodisponibilidade, absorção, metabolismo ou necessidades dietéticas de outros devido interações que desempenham (COZZOLINO, 2012).

Também é necessário que os produtos que não serão utilizados pelo organismo sejam excretados, assim como as substâncias tóxicas que possam ter sido ingeridas junto com os mesmos. Se uma dessas etapas não funcionar satisfatoriamente, o corpo apresentará carências nutricionais e funcionais. (CARREIRO, 2009).

A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO, 2001) / Organização Mundial de Saúde (OMS, 2001) caracteriza probióticos como sendo microrganismos vivos que, quando administrados em doses adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Dentre os efeitos benéficos podem-se destacar:

- alívio dos sintomas causados pela intolerância à lactose;
- tratamento de diarreias;
- diminuição do colesterol sérico;
- aumento da resposta imune e efeitos anticarcinogênicos.

Diferentes condições de saúde também provaram efeitos benéficos com a hipótese probiótica, como a intolerância à lactose, hipercolesterolemia, rotavírus, diarreia induzida por radioterapia e antibioticoterapia, infecções respiratórias e outros (M.RONDANELLI et al, 2017).

O mecanismo de ação exato pelos quais os probióticos agem não estão completamente estabelecidos, mas presume-se que sua ação esteja relacionada à modulação da microbiota intestinal, além da melhora da barreira da mucosa intestinal, impedindo a passagem dos antígenos para a corrente sanguínea. A modulação direta do sistema imunológico pode ser secundária à indução de citocinas anti-inflamatórias ou pelo aumento da produção de IgA secretora. (SOUZA et al., 2010).

Alguns nutrientes ajudam na potencialização dos efeitos dos probióticos no tratamento da disbiose intestinal, como a glutamina, os prebióticos e os simbióticos (GIBSON et al., 2011).

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) é o órgão responsável por especificar a dose que deve ser inserida nos produtos industrializados, bem como as exigências para a comercialização do produto. A quantidade mínima viável para os probióticos deve estar situada na faixa de 10⁸ a 10⁹ UFC/g, devendo ser ingeridos diariamente para garantir um efeito contínuo, conforme indicação do fabricante. No entanto, a concentração de probióticos pode variar bastante conforme a cepa e o produto, alguns demonstrando ser eficazes a níveis mais baixos, enquanto outros requerem quantidades muito maiores (OMG., 2011; BRASIL., 2001).

Os primeiros relatos clínicos na literatura para a aplicação de probióticos foram feitos em relação ao tratamento de doenças infecciosas, de origem viral ou bacteriana, diarreia associada a antibióticos, alívio de doenças inflamatórias intestinais crônicas, imuno-modulação, redução do colesterol, diminuição do risco de câncer de cólon, melhora na digestão da lactose, redução de alergias, e efeito sobre a microbiota intestinal (SAAD et al., 2013).

Dentre os probióticos, as bactérias ácido lácticas (BALs), como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, compreendem os gêneros de micro-organismos mais importantes e estudados, porém algumas leveduras como *Saccharomyces cerevisiae* e *Saccharomyces boulardii* também podem ser utilizadas para essa finalidade (SAAD et al., 2013).

MECANISMOS DE AÇÃO DOS PROBIÓTICOS

Os mecanismos de ação dos probióticos consistem principalmente em: competição por nutrientes e locais de adesão; produção de metabólitos antimicrobianos; alterações nas condições ambientais; e modulação da resposta imune do hospedeiro (SAAD et al., 2013; SINGH et al., 2013).

No intestino, a presença de bactérias probióticas inibe as bactérias patogênicas, devido inicialmente à competição por sítios de ligação e por nutrientes. Sendo assim, as bactérias patogênicas não conseguem se ligar aos receptores celulares e são eliminadas. As que conseguem se fixar nas células intestinais têm a multiplicação e desenvolvimento limitados, devido à competição por nutrientes (SHERMAN et al., 2009).

Além disso, os probióticos que colonizam o intestino sintetizam compostos, tais como bacteriocinas, ácidos orgânicos voláteis (TEJERO-SARIÑENA et al., 2012) e peróxido de hidrogênio (ATASSI & SERVIN., 2010), que influenciam a instalação e permanência de patógenos. Estes micro-organismos também modulam o sistema imune, devido à inibição da resposta inflamatória no intestino, uma vez que os probióticos inibem o fator de ativação (nuclear-κB), aumentam a atividade das células K, induzem a secreção de citocinas e contribuem à maturação de células dendríticas (CORREIA et al., 2012).

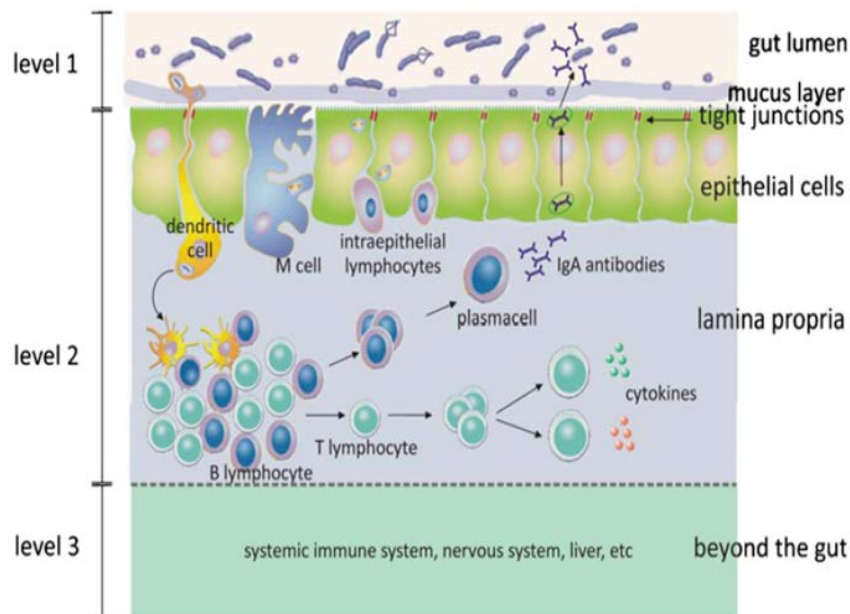
Uma série de benefícios à saúde são atribuídos aos produtos que possuem probióticos, incluindo: atividade antimicrobiana; controle de micro-organismos patogênicos (LAHTINEN et al., 2012); hidrólise da lactose; modulação da constipação; atividade antimutagênica e anticarcinogênica (DENIPOTE et al., 2010; KUMAR et al., 2011); redução do colesterol sanguíneo, melhora do quadro de pacientes com diabetes tipo 2 (resistência a insulina) e obesidade (ARONSSON et al., 2010;) NAITO et al., 2011);

modulação do sistema imune; melhoria na doença inflamatória do intestino e supressão de *Helicobacter pylori* infection (SALMINEN et al., 2010).

O uso de probióticos e prebióticos, ou combinação de ambos (simbióticos), pode permitir uma modulação adequada da microbiota intestinal. E poderá ser uma base para ferramentas nutricionais contra doenças associadas à disbiose. (GALEGO et al., 2016).

Para ser considerado um probiótico o microorganismo deverá ser resistente ao suco gástrico e a bile, para garantir a viabilidade e manter sua atividade no intestino (DIAS et al.; 2016).

Figura 2 - Mecanismo de ação dos probióticos.



Fonte: Rijkers (2010).

KEFIR

O Kefir é um leite fermentado, ácido, levemente alcoólico, produzido a partir de grãos que contém uma população relativamente estável de microrganismos. O processo fermentativo resulta em uma série de compostos que conferem sabor e aroma característicos, além de substâncias bioativas, responsáveis pelas propriedades nutraceuticas (DIAS et al., 2016).

Assim como acontece com outros produtos lácteos fermentados, o Kefir também tem sido associado há uma variedade de benefícios para a saúde, como o metabolismo de colesterol, inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA), atividade antimicrobiana, supressão de tumores, aumento da velocidade de cicatrização de feridas, modulação da resposta do sistema imune, incluindo o alívio da alergia e asma (BOURRIE et al., 2016).

Em estudo realizado por YANG et al. (2014), foram encontrados vestígios de kefir em tumbas no cemitério de Xiaohe na China, os autores evidenciaram a utilização do kefir nos anos de 1980-1450 A.C. No estudo, há relatos, que as tribos locais consumiam o kefir como uma alternativa ao leite, já que as mesmas apresentavam intolerância à lactose.

Em humanos, nos estudos feitos por OSTADRAHIMI (2015) e JUDIONO (2014), comprovaram que a ingestão de Kefir reduziu os níveis séricos de glicose. Referente aos efeitos hipoglicêmicos do Kefir, de acordo com o estudo de Ostadrahimi (2015), uma das

possíveis causas deste efeito, é a de que as bactérias presentes no Kefir agiriam como probióticos na microbiota intestinal, estimulando a produção de peptídeos insulinoatrópicos e GLP-1, facilitando assim a ingestão de glicose pelo músculo.

De acordo com o estudo de FATHI (2017) o Kefir demonstrou agir na diminuição de colesterol total, LDL e lipoproteínas não HDL. Porém, segundo o estudo de OSTADRAHIMI (2015) feito em humanos, o Kefir não trouxe mudanças significativas nos níveis de triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL e nem está relacionado à melhoria do desenvolvimento de aterosclerose. Sugere-se mais estudos para avaliar e evidenciar cientificamente os efeitos do Kefir no perfil lipídico em humanos.

Geralmente, o kefir é elaborado a partir de leite de vaca, porém muitos tipos de leites, tais como cabra, ovelha, égua, búfala e camela também podem ser utilizados (SURIASIH et al., 2012).

Os grãos de Kefir são originados de uma cultura mista natural para a produção de uma bebida fermentada, possuem formas irregulares e gelatinosas variando de 1 a 6 mm. É composto de vários microrganismos em simbiose (ALMEIDA et al., 2011). Entre os microrganismos isolados de grãos compreendem os gêneros *Lactobacillus* (*L. brevis*, *L. casei*, *L. kefir*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. kefiranofaciens* subsp. *kefiranofaciens*, *L. kefiranofaciens* subsp. *kefirgranum*, *L. parakefir*), *Lactococcus* (*L. lactis* subsp. *lactis*), *Leuconostoc* (*L. mesenteroides*), *Acetobacter*, *Kluyveromyces* (*K. marxianus*) e *Saccharomyces* (DIAS et al., 2016).

Dessa forma, *Lactobacillus paracasei* ssp. *Paracasei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum* e *L. kefiranofaciens* são espécies predominantes. No entanto, essas espécies representam apenas 20% do *Lactobacillus* na bebida fermentada final, sendo o restante constituído por *Lactobacillus kefir* (80%); (ZANIRATI et al., 2015).

O kefir, segundo a legislação brasileira, é um leite fermentado resultante da fermentação de leite pasteurizado ou esterilizado realizada com cultivos ácido lácticos elaborados com grãos de kefir, *Lactobacillus kefir*, espécies dos gêneros *Leuconostoc*, *Lactococcus* e *Acetobacter* com produção de ácido láctico, etanol e dióxido de carbono (BRASIL.,2007).

Figura 3 - Tipos de grãos de kefir.

Grãos de Kefir de Água



Grãos de Kefir de Leite



Fonte: kerfirbr.com , 2017.

O kefir de água é uma bebida probiótica fermentada por uma cultura de bactérias e leveduras diferentes, seus grãos são transparentes, se alimentam de basicamente açúcar mascavo, se multiplicam, consomem o açúcar, potencializam os minerais e em troca, te dão uma bebida refrescante e levemente gaseificada (HSIEH et al., 2012).

O kefir de leite pode ser feito a partir de qualquer tipo de leite de origem animal. Tem aparência de uma massa branca e gelatinosa, composta por proteínas, lípidos e mucopolissacarídeo solúvel (kefirano). Os grãos de Kefir cultivados em leite são compostos por um complexo heteropolissacarídeo denominado kefirano, enquanto aqueles cultivados em água com açúcar mascavo são compostos por dextrano (HSIEH et al., 2012).

No entanto, os grãos de Kefir também podem ser cultivados em bebida de soja ou sucos de frutas, sendo a coloração dos mesmos dependentes do substrato utilizado para o cultivo. A composição microbiológica dos mesmos depende da origem, das condições de cultivo e de armazenamento (MIGUEL et al., 2010).

Segundo SOUZA et al, 2016, os grãos de kefir podem ser também cultivados no café. O desenvolvimento do Kefir de café, sugeriu que sua produção é viável do ponto de vista sensorial, atendendo a demanda dos consumidores, por produtos funcionais e agradáveis ao paladar. Mas que, outros estudos são necessários para avaliar a viabilidade dos microrganismos e das características físico-químicas do produto, apesar da grande aceitabilidade comprovada.

COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL DA BEBIDA KEFIR

A composição química e os valores nutricionais de kefir, podem variar dependendo da sua origem e de seu modo de preparo (BRASIL, 2007).

A composição da bebida de Kefir é influenciada pela quantidade de gordura do leite, composição microbiológica dos grãos ou culturas e processo de produção do Kefir. O pH característico do Kefir encontra-se entre 4,2 a 4,6 (MONTANUCI., 2010).

No iogurte, a lactose presente no leite é transformada em ácido láctico durante a fermentação. Mas somente 30% da lactose presente no leite são hidrolisadas pela enzima β -galactosidase das bactérias, que é a enzima responsável pela hidrólise da lactose em glicose e galactose. Dependendo da composição microbiológica dos grãos de Kefir, as bactérias presentes são capazes de utilizar glicose com produção de ácido láctico (FARNWORTH E MANVILLE, 2008).

É composto de vitaminas B1, B2, B6, B12, E, D e K, minerais como o cálcio e fósforo, aminoácidos essenciais e ácido fólico (OTLES & CADINGI, 2003). LIUT KEVICIUS & SARKINAS, (2004), relatam a presença também de potássio, magnésio, cobre, zinco, ferro, manganês, cobalto e molibdênio.

Em humanos, a dosagem de Kefir necessária para obter mudanças benéficas nos níveis séricos de glicose segundo OSTADRAHIMI (2015) seria de 600ml/dia, Enquanto JUDIONO (2014) demonstra, que a ingestão de 200ml de Kefir por dia, pode também trazer estes benefícios.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O propósito deste trabalho foi apresentar os efeitos funcionais dos probióticos no tratamento da disbiose intestinal e a manutenção da integridade intestinal.

Tendo em vista todo o conteúdo abordado durante este trabalho pode-se constatar que a microbiota intestinal normal é essencial para um bom desempenho do sistema digestivo e imunológico. Com seu desequilíbrio, podem ocorrer diversos distúrbios desde a destruição de vitaminas, alteração na mucosa, redução da absorção de nutrientes até o surgimento de doenças.

Para evitar tal acontecimento, alguns alimentos podem ser inseridos na alimentação prevenindo o surgimento de doenças e melhorando a digestão: os alimentos funcionais. Dentre eles destacam-se os probióticos, que podem ser utilizados de forma isolada ou em conjunto (simbióticos).

A inclusão de alimentos probióticos e prebióticos como hábito alimentar desde a infância, com conseqüente equilíbrio da microbiota do hospedeiro, pode contribuir na

prevenção de doenças intestinais de crianças, adultos e idosos. Entretanto, ressaltam a maioria dos pesquisadores, a necessidade de se considerar que cada cepa de microrganismo é específica sobre os benefícios encontrados e documentados para cada probiótico e que um probiótico só, não será eficaz ou seguro em todas as condições de utilização.

O Brasil já apresenta a legislação para este leite fermentado. E diante do que foi exposto, observou-se que, o kefir, realmente constitui uma boa fonte alimentar, devido ao seu baixíssimo custo, além de promover a “inclusão funcional” das famílias de menor poder aquisitivo, no consumo de um alimento probiótico.

Vários trabalhos demonstram o potencial uso, de microorganismos isolados de grãos de kefir, diante de patógenos de origem alimentar. Porém seus mecanismos de ação ainda são pouco conhecidos. Nesse sentido, mais estudos devem ser desenvolvidos a fim de esclarecer esses mecanismos e a segurança, para o seu uso na medicina e em alimentos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, F. A.; ÂNGELO, F. F.; SILVA, SHARLENE. L.; SILVA, SHIRLEY. L. Análise sensorial e microbiológica de Kefir artesanal produzido a partir do leite de cabra e do leite de vaca. Revista do Instituto de Laticínio Cândido Tostes, v. 66, n. 368, p. 51-56, 2011.

ALMEIDA, L. B.; MARINHO, C. B.; SOUZA, C.S.; CHEIB, V. B. P. Disbiose intestinal. Rev Bras. Nutr. Clin. 2009; 24 (1): p. 58-65, 2009.

ANDRADE, A. Microflora intestinal: uma barreira imunológica desconhecida. 2009/2010. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) -Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar na Universidade do Porto, Porto, 2009/2010.

ARONSSON, L.; HUANG, Y.; PARINI, P.; KORACH-ANDRÉ, M.; HÅKANSSON, J.; GUSTAFSSON, J.; PETTERSSON, S.; ARULAMPALAM, V.; RAFTER, J. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). PLOS ONE, v.5, 2010.

ATASSI, F.; SERVIN, A. L. Individual and co-operative roles of lactic acid and hydrogen peroxide in the killing activity of enteric strain *Lactobacillus johnsonii* NCC933 and vaginal strain *Lactobacillus gasseri* KS120.1 against enteric, uropathogenic and vaginosis-associated pathogens. FEMS Microbiol. Letters, v.304, n.1, p.29-38, 2010.

BARBOSA, F. H. F. et al. Microbiota indígena do trato gastrintestinal. Revi Biol e Ciêne da Terra v. 10, 2010.

BIENENSTOC J; Kunze W; Forsythe P. Microbiota and the gut-brain axis. Nutrition Reviews. Ontario, Canadá. Vol 73 (S1) , p. 28-31, 2015.

BOURRIE B.; WILLING B.; COTTER P. The Microbiota and Health Promoting Characteristics of the Fermented Beverage Kefir. Frontiers in Microbiology, Suíça, v. 7, n.647, p. 1-17, 2016.

BRASIL, Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos. Alimentos com alegações de propriedades funcionais e ou de saúde, novos alimentos/ingredientes, substâncias bioativas e probióticos. Atualizado em agosto de 2007. IX - Lista das alegações de propriedades funcionais aprovadas. Disponível em: <http://anvisa.gov.br/alimentos/comissões/tecno_lista_alega.htm>. Acesso em 30/08/2009.

- BRASIL, Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Resolução - RDC nº 12, de 2 de janeiro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico sobre padrões microbiológicos para alimentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Disponível em: . Acesso em 30/08/2009. 2001.
- CARREIRO, Denise Madi. Entendendo a importância do processo alimentar. 3ª Ed. São Paulo. Editora Referênciã,p.319, 2009.
- CORREIA, M. I. T. D.; LIBOREDO, J. C.; CONSOLI, M. L. D. The role of probiotics in gastrointestinal surgery. Nutrition, v.28, n.3, p.230-234,2012.
- COSTA, Neuza Maria Brunoro; ROSA, Carla de Oliveira Barbosa. Alimentos funcionais: componentes bioativos e efeitos fisiológicos. Rio de Janeiro: Rubio, 536 p , 2010.
- COZZOLINO, Silvia M. Franciscato. Biodisponibilidade de nutrientes. 4ª Ed. São Paulo. Editora Manoele, 2012.
- DEESEENTHUM, S.; JOHN S. Properties and benefits of Kefir-A review. Songklanakarin J.Sci. Technol., Maha Sarakham, v. 37, n. 3, p. 275-282, 2015.
- DENIPOTE, F. G.; TRINDADE, E. B. S. M.; BURINI, R. C. Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. Arq. Gastroenterol., v.47, n.1, 2010.
- DIAS, P. A.; ROSA, J. V.; TEJADA, T. S.; TIMM, C. D. Propriedades antimicrobianas do kefir .Arquivos do Instituto Biológico, v. 83, p. 1-5, 2016.
- FAO, WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria . 2001(acesso abr, 2014).
- FARNWORTH, E.D.; MAINVILLE, A. Kefir-A Fermented milk product. Handbook of Fermented Functional Foods Functional Foods and Nutraceuticals Series. 2 ed., n. 4, p. 89-128, 2008.
- FATHI, Y. et al. Kefir drink causes a significant yet similar improvement in serum lipid profile, compared with low-fat milk, in a dairy-rich diet in overweight or obese premenopausal women: A randomized controlled trial. Journal of clinical lipidology, Irã, v. 11, n. 1, p. 136-146, 2017..
- FRANCINO, M.P. Early development of the gut microbiota and emune health. Pathogens, Baseal, v.3,n,3,p.769-790,set.2014.doi 10.3390/patogens 3030769.
- FRAZIER, T. H.; DiBAISE, J. K.; MCCLAIN, C. J. Gut Microbiota, Intestinal Permeability, Obesity-Induced Inflammation, and Liver Injury. JPEN, v. 35, n. 5, p 14S-20S, 2011.
- GALEGO, et al . Novel Probiotics and Prebiotics: How Can They Help in Human Gut Microbiota Dysbiosis.This special issue of Applied Food reviews on all the latest advances on Prebiotics, Probiotics &Synbiotics. Please visit the journal's Web site et <http://journals.sbmu.ac.ir/afb/index> for the aims and scope, instructions to Authors, published issues, editorial board, etc . Appl Food Biotechnol, Vol. 3, No. 2 . 2016.
- GIBSON, GR, et al. Dietary prebioles: current status and new definicion IFIS funcional. Foods bulleti ;7:1-19, 2011.
- HSIEH,H.H.; et al, Effectsnof cow's and goat's milk as fermentation media on the microbial ecology of sugary kefir graisn. International Journal of \food Microbiology, (2012), doi; 10.1016/j.jifoodmicro 2012.04.014
- JUDIONO, Y. et al. Effects of clear Kefir on biomolecular aspects of glycemic status of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in Bandung, West Java [study on human blood glucose, c peptide and insulin]. Functional foods in health and disease, Texas, v. 4, n. 8, p. 340-348, 2014.

- KUMAR, M.; VERMA, V.; NAGPAL, R.; KUMAR, A.; BEHARE, P.V.; SINGH, B.; AGGARWAL, P.K. Anticarcinogenic effect of probiotic fermented milk and Chlorophyllin on aflatoxin-B1 induced liver carcinogenesis in rats. *Br. J. Nutr.*, v.107, p.1006-1016, 2011.
- LAHTINEN, S.J.; FORSSTEN, S.; AKO, J.; GRANLUND, L.; RAUTONEN, N.; SALMINEN, S.; VIITANEN, M.; OUWEHAND, A.C. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age (Dordr)*, v.34, p.133-143, 2012.;
- LIUT KEVICIUS, A.; SARKINAS, A. Studies on the growth conditions and composition of kefir grains - as a food and forage biomass. *Dairy Science Abstracts*, v. 66, p. 903, 2004.
- M. RONDANELLI, MA. Faliva, S. Perna, A. Giacosa, G. Peroni, AM. Castellazzi. Using probiotics in clinical practice: where are we now? A review of existing meta analyses. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28640662> 2017.
- MASLOWSKI, K.; MACKAY, C. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature Immunology*, Nova Iorque, v. 12, n. 1, p. 5-9, 2010.
- MIGUEL, M. G. C. P.; CARDOSO, P. G.; LAGO, L. A.; SCHWAN, R. F. Diversity of bacteria present in milk kefir grains using culture-dependent and culture-independent methods. *Food Research International*, v. 43, p. 1523-1528, 2010.
- MILLION, M. et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes (Lond)*, v. 36, n. 6, p. 817-825, 2012.
- MONTANUCI, Flávia Daiana. Bebidas de Kefir com e sem inulina em versões integral e desnatada: elaboração e caracterização química, física, microbiológica e sensorial. Londrina - PR. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Londrina. 2010.
- NAITO, E.; YOSHIDA, Y.; MAKINO, K.; KOUNOSHI, Y.; KUNIHITO, S.; TAKAHASHI, R.; MATSUZAKI, T.; MIYAZAKI, K.; ISHIKAWA, F. Beneficial effect of oral administration of *Lactobacillus casei* strain Shirota on insulin resistance in diet-induced obesity mice. *J. Appl. Microbiol.*, v.110, p.650-657, 2011.
- O'TOOLE PW; COONEY JC. Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*: 175285, 2008.
- OLIVEIRA, J.R; ALMEIDA, C.; BONFIM, N.S. A importância do uso dos probióticos na saúde humana. *Unesco e ciência - ACBS*, Joacaba, v.8, n.1, p.7-12, jan/junho 2017.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA -OMGE. Probióticos e Prebióticos. Maio, 2008, p. 1297-1301. Park, J. and M.H. Floch, Prebiotics, probiotics, and dietary fiber in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007. 36(1): 47-63.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA. Probióticos y prebióticos. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. [S.l.], out. 2011. Disponível em: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_sp_20120201.pdf >. Acesso em: 27 abr. 2012.
- OSTADRAHIMI, A. et al. Effect of Probiotic Fermented Milk (Kefir) on Glycemic Control and Lipid Profile In Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iranian Journal of Public Health*, Irã, v. 44, n. 2, p. 228-237, 2015.
- OTLES S. AND CAGINDI O. Kefir: A probiotic dairy-composition, nutritional and therapeutic aspects. *Food Engineering Department*, v.2, p.54-59, 2003.

- PALAU-RODRIGUEZ, M. et al. Metabolomic insights into the intricate gut microbial-host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Front Microbiol*, v. 6, p. 1151, 2015.
- RIJKERS GT et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *Journal of Nutrition*;140:6715-6765, 2010.
- SAAD, N. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic Field. *LWT - Food Science and Technology*. v. 50, p. 1-16, 2013.
- SALMINEN, S.; NYBOM, S.; MERILUOTO, J.; COLLADO, M.C.; VESTERLUND, S.; EL-NEZAMI, H. Interaction of probiotics and pathogens—benefits to human health? *Curr. Opin. Biotechnol.*, v.21, p.157-167, 2010.
- SANTOS, A. C. A. Uso de probióticos na recuperação da flora intestinal, durante a antibioticoterapia. 2010. 39 f. Dissertação (Especialização em Microbiologia) - Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
- SATOCARI, R. et al. Fecal transplantation treatment of antibiotic-induced noninfectious colitis and long-term microbiota follow-up. *Case reports in medicine*, New York, V.2014,n.913867,p.1-7,nov.2014. doi: 10.1155/2014/913867 .
- SCHIPPA S; Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: Impact on human health. *Nutrients*. (6) 2014: 5786-5805.
- SHERMAN, P. M.; OSSA, J. C.; JOHNSON-HENRY, K. Unraveling mechanisms of action of probiotics. *Nutr. Clin. Pract.*, v.24, n.10, p.1-6, 2009.
- SINGH, A.; HACINI -RACHINEL, F.; GOSONI, M.L.; BOURDEAU, T.; HOLVOET, S.; DOUCET - LADEVEZE, R.; BEAUMONT, M.; MERCENIER, A.; NUTTEN, S. Immune-modulatory effect of probiotic *Bifidobacterium lactis* NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: an exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, v.67, p.161-167, 2013.
- SOUZA et al; 2016. II Seminário Científico da FACIG - I Jornada de Iniciação Científica da FACIG - 17 e 18 de Novembro de 2016.
- SOUZA, F. S.; COCCO, R. R.; SARNI, R. O S.; MALLOZI, M. C.; SOLÉ, D. Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas. *Rev Paul Pediatr*. v. 28, n. 1, p. 86-97, 2010.
- SURIASIH, K. Microbiological and Chemical Properties of Kefir Made of Bali Cattle Milk. *Food Science and Quality Management*. v. 6, 2012.
- TEIXEIRA, T. F. S. et al. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. *Nutrition Research*, v. 32, p. 637-647, 2012.
- TEJERO-SANIÑENA, S.; BARLOW, J.; COSTABILE, A.; GIBSON, G.R.; ROWLAND, I. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of a range of probiotics against pathogens: evidence for the effects of organic acids. *Anaerobe*, v.18, p.530-538, 2012.
- TOMASELLO, G. et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, v. 160, 2016.
- YANG, Y. et al. Proteomics evidence for kefir dairy in Early Bronze Age China. *Journal of Archaeological Science*. v. 45, p. 178-186, 2014.

ZANIRATI D. F., Abatemarco M., Cicco Sandesb S. H., Nicolía J. R., Nunes A. C.,
Neumanna E. (2015). Selection of lactic acid bacteria from Brazilian kefir grains for
potential use as starter or probiotic cultures. *Anarobe* 32 70-76.
10.1016/j.anaerobe.2014.12.007 [PubMed] [Cross Ref]