

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS

Curso de Farmácia

Bruna Corrêa Rojas

**Efeitos do consumo de Kefir sobre fatores de risco para Doença
Cardiovascular**

São Paulo

2018

BRUNA CORRÊA ROJAS

EFEITOS DO CONSUMO DE KEFIR SOBRE FATORES DE
RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Monografia apresentada ao Centro de
Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)
da Universidade Presbiteriana
Mackenzie com o objetivo de conclusão
no curso de Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Isabela Rosier Olimpio Pereira

São Paulo

2018

BRUNA CORRÊA ROJAS

EFEITOS DO CONSUMO DE KEFIR SOBRE FATORES DE RISCO PARA
DOENÇA CARDIOVASCULAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Centro de Ciências Biológicas e da Saúde ao
curso de farmácia, da Universidade
Presbiteriana Mackenzie para conclusão do
curso de Farmácia.

Aprovado em

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Isabela Rosier Olimpo Pereira

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Prof. Dra. Ana Paula Pimentel Costa

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Prof. Dra. Mácia Nacif Pinheiro

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Ao Senhor Jesus, que jamais me desamparou e fez quem eu sou; À minha família que me deu condições para chegar onde estou hoje; Aos meus amigos que sempre me apoiaram em toda e qualquer situação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelo seu amor incondicional. Ao Senhor Jesus, por ser meu melhor amigo. Ao Espírito Santo, por ser meu consolador nas horas mais difíceis.

Agradeço aos meus pais, que sempre enxergaram potencial em mim, que me deram todo suporte e toda condição necessária para os estudos. Por serem tão compreensivos, tão amorosos e companheiros.

Agradeço aos meus amigos, meus irmãos na fé, com quem tem sido maravilhoso dividir a caminhada. Por me sustentarem em oração e me fazerem acreditar que sou vencedora através de Cristo.

Agradeço aos preciosos amigos que fiz durante a faculdade. Pessoas incríveis com quem dividi momentos divertidos e sensacionais, difíceis e tensos, todos eles memoráveis. Os quatro anos não teriam sido os mesmos sem vocês.

Agradeço à professora Isabela, pela orientação que superou qualquer expectativa. Por ser paciente, acolhedora e mestre exemplar.

Em tudo, dai graças, porque esta é a vontade de Deus em Cristo Jesus para convosco.

1 Tessalonicenses 5:18

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) são consideradas mudanças no funcionamento do sistema cardíaco. Há relatos na literatura científica da relação entre alterações da microbiota intestinal com DCV e SM. A microbiota intestinal é composta por uma variedade de microorganismos que tem como principal função proteger a região contra bactérias consideradas patogênicas. O kefir (ou quefir) são grãos compostos por microorganismos imobilizados em uma matriz proteica e polissacarídea, onde diversas espécies de bactérias e leveduras coexistem de forma simbiótica, que ao adicionar leite ou água com açúcar iniciam um processo de fermentação produzindo compostos bioativos. As propriedades benéficas do kefir são resultado de três mecanismos: os microorganismos, metabólitos gerados e produtos da fermentação. O presente trabalho tem como propósito avaliar os efeitos do consumo de kefir sobre fatores de risco para doenças cardiovasculares, tais elas, fatores relacionados a glicemia e diabetes, lipídeos plasmáticos e pressão arterial e circulação cardiovascular, e seu consequente benefício para a saúde a partir da revisão de estudos clínicos de intervenção realizados em humanos e animais. Esta revisão analisou dezesseis artigos, porém predominantemente foram encontrados estudos com animais e apenas dois eram com humanos dentro dos critérios estabelecidos. Os resultados e as evidências apresentadas tanto em animais como em humanos são promissoras em relação à funcionalidade do kefir para proteger o organismo contra fatores de risco para DCV, entretanto são necessários mais estudos realizados em humanos. A revisão concluiu que é evidente que os probióticos não substituem terapias farmacológicas, porém podem ser alternativas não-farmacológicas consideráveis quando relacionadas com práticas mais convencionais na redução do risco de doenças crônicas.

Palavras-chave: “kefir”, “doença cardiovascular”, “fatores de risco”, “probiótico”, “glicemia”, “diabetes”, “hipertensão”, “perfil lipídico”.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CD) are considered changes in the cardiac system functioning. There are reports on scientific literature about the relation between CD intestinal microbiota alterations whose main function is to protect the region against bacteria which are considered pathogenic. Kefir are grains composed by microorganisms which are immobilized in a protein and polysaccharide matrix, where a diversity of bacteria and yeasts coexist in a symbiotic way. When milk or water and sugar are added a bio active fermentation process is triggered. The beneficial properties of kefir are a result of a three mechanisms: microorganisms, generated metabolites and and fermentation products. The present project aims at evaluating the effects of the ingestion of kefir over risk factors in cardiovascular diseases, such as, factors related to glicemia and diabetes, plasmatic lipideos and blood pressure and vascular circulation and it's consequent benefit for health by reviewing clinical intervention studies in human beings and animals. This review analyzes sixteen articles, and predominantly studies with animals were found. Only two of them were with human beings and followed the established criteria. Results and evidences presented both in humans and animals are promising in relation to the functionality of kefir in order to protect the body against risk factors to CD. However, more studies in humans are necessary. The review concluded that it is evident that probiotics don't substitute pharmacological therapies, but may be considerable non-pharmacological alternatives when related to more conventional ones reducing the risks of chronically diseases.

Key words: kefir, cardiovascular disease, risk factors, probiotics, glicemia, diabetes, hypertension, lipidic profile

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 10 |
| 1.1. DOENÇA CARDIOVASCULAR | 10 |
| 1.2. KEFIR | 11 |
| 1.2.1. Processo de fermentação | 12 |
| 1.2.2. Composição microbiológica | 12 |
| 1.2.3. Composição química | 13 |
| 1.2.4. Propriedades probióticas e benefícios | 14 |
| 2. OBJETIVOS | 15 |
| 3. METODOLOGIA | 16 |
| 4. RESULTADOS | 17 |
| 5. DISCUSSÃO | 24 |
| 6. CONCLUSÃO | 29 |
| REFERÊNCIAS | 27 |

1. Introdução

1.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR

As doenças cardiovasculares (DCV) são consideradas mudanças no funcionamento do sistema cardíaco. Dentre as DCV mais comuns podem-se destacar: doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca, angina, infarto agudo do miocárdio (IAM), doenças valvares, arritmias, doenças hipertensivas, dentre outras. Vários são os fatores de risco associados ao desenvolvimento de DCV, os quais podem ser modificáveis e não modificáveis. Hiperlipidemia, tabagismo, etilismo, hiperglicemia, obesidade, sedentarismo, má alimentação e uso de contraceptivos são exemplos de fatores de riscos modificáveis; e os não modificáveis incluem história familiar de DCV, idade, sexo e raça (MAGALHÃES *et al*, 2014).

No Brasil, as DCV são as causas de pelo menos 20% das mortes da população com mais de 30 anos. A taxa de mortalidade por DCV é maior nas regiões Sul e Sudeste do que nas demais regiões do país (MANSUR; FAVARATO, 2016).

A síndrome metabólica (SM) pode ser caracterizada como um distúrbio de alta complexidade, que envolve várias alterações clínicas que podem gerar fatores de risco para doenças cardiovasculares, como: obesidade periférica, hipertrigliceridemia, dislipidemia (HDL baixo e triglicérides elevados) e hipertensão arterial, associados a hiperglicemia e resistência insulínica. Mesmo isolados, alguns dos principais componentes da SM estão altamente envolvidos com as causas e fatores de risco para DCV, conseqüentemente quando associados podem oferecer perigos ainda mais elevados (JUNQUEIRA; DA COSTA; MAGALHÃES, 2011).

Níveis elevados de proteína C-reativa, interleucina (IL-6) e inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) tem sido associados à SM, sendo considerada um estado pró-trombótico. Marcadores inflamatórios e pró-trombóticos estão relacionados com risco aumentado para as doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, embora adipocinas e marcadores inflamatórios expliquem apenas uma pequena parte da associação entre a síndrome metabólica e a mortalidade por DCV (JUNQUEIRA; DA COSTA; MAGALHÃES, 2011).

Há relatos na literatura científica da relação entre alterações da microbiota intestinal com DCV e SM. A microbiota intestinal é composta por uma variedade de

microorganismos que tem como principal função proteger a região contra bactérias consideradas patogênicas, ou seja, evitando uma disbiose (alteração da microbiota). Este distúrbio na homeostase intestinal além de provocar sintomas como gases, diarreia ou constipação ainda está ligada com DCV e síndrome metabólica (MORAES; OLIVEIRA; FURTADO; GONZALEZ, 2017).

Os mecanismos de ação dos probióticos consistem principalmente em: competição por nutrientes e locais de adesão; produção de substâncias antimicrobianas; alterações nas condições ambientais e modulação da resposta imune do hospedeiro. No intestino, a presença e atividade de bactérias probióticas inibem as bactérias consideradas patogênicas, devido inicialmente à competição por sítios de ligação e por nutrientes. Dessa forma, as bactérias patogênicas são incapazes 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 (MORAES; OLIVEIRA; FURTADO; GONZALEZ, 2017).

1.2 KEFIR

O kefir (ou quefir) são grãos compostos por microorganismos imobilizados em uma matriz proteica e polissacarídea, onde diversas espécies de bactérias e leveduras coexistem de forma simbiótica. Acredita-se que sua origem é tibetana, das montanhas do Cáucaso há alguns séculos. Tornou-se uma tradição que foi passada de geração em geração, sendo considerado uma fonte de saúde das famílias da região. Quando adicionado ao leite ou à água com açúcar, as bactérias presentes no kefir iniciam um processo de fermentação, produzindo compostos bioativos em uma bebida probiótica (LEITE *et al*, 2013).

Figura 1: à esquerda, grãos de kefir de leite e à direita, grãos de kefir de água com açúcar.

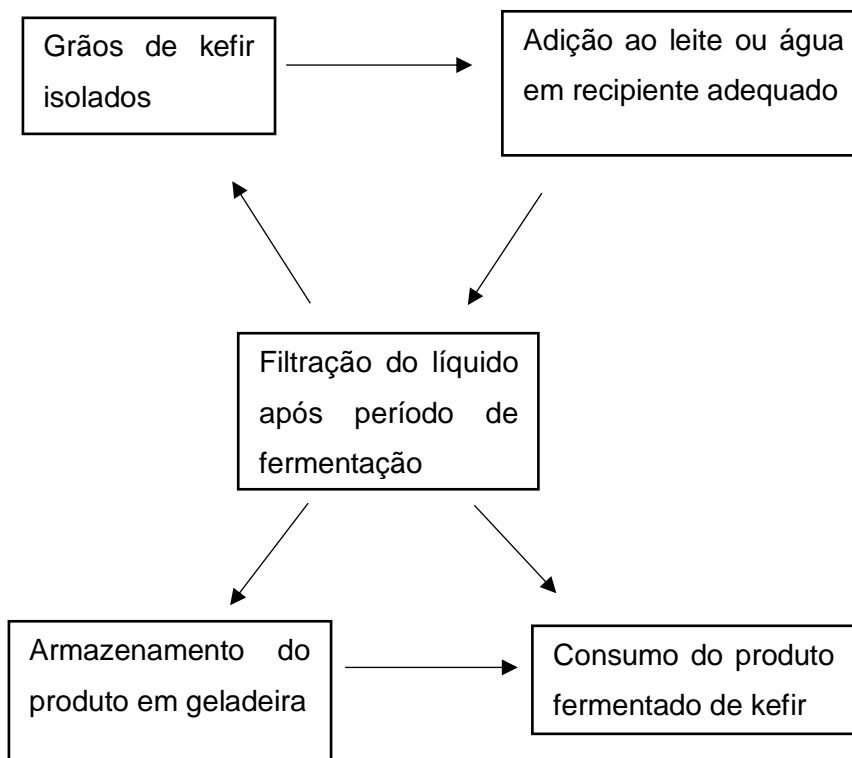


Fonte: www.kefirdeleite.com, ?

1.2.1. Processo de fermentação

A fermentação geralmente acontece em temperaturas entre 8°C e 25°C, em um recipiente parcialmente fechado e durante um tempo de incubação que pode variar de 10 a 40 horas, embora o mais comum seja 24 horas. Gerando uma bebida probiótica, semelhante ao iogurte quando feito no leite, e com substâncias bioativas responsáveis por propriedades nutracêuticas (ROSA et. al., 2017).

Figura 2: esquema do processo de preparo e armazenamento da bebida probiótica.



Fonte: ROSA, et. al. 2017, adaptado.

1.2.2. Composição microbiológica

A presença de determinados microrganismos contidos nos grãos pode variar de acordo com a região geográfica em que são originados. Estudos tentam explicar a composição e a estrutura do kefir, que representa um ecossistema de microbiota incomparável. No entanto, devido a numerosas espécies e fenômenos gerados por conta de suas associações, a microbiota presente ainda não foi completamente compreendida (POGAČIĆ et. al., 2013).

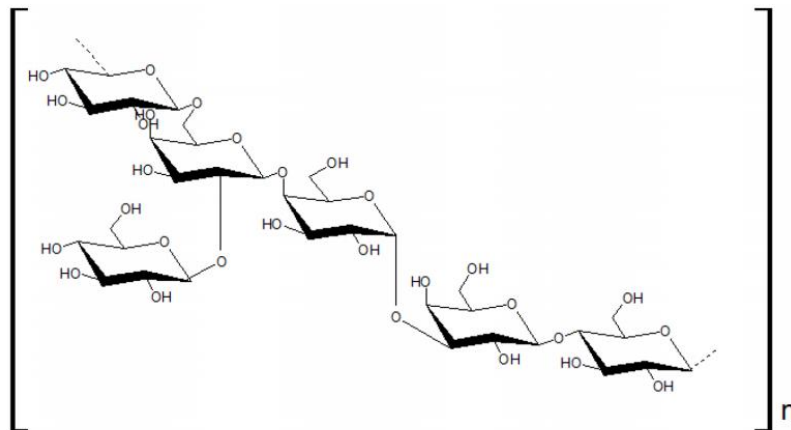
Diversas bactérias foram isoladas do kefir e identificadas em várias amostras da bebida e grãos, utilizando técnicas dependentes de cultivo em meio. Algumas das principais bactérias já encontradas no kefir são: *Lactobacillus acidophilus*, *L. helveticus*, *L. kefir*, *Streptococcus termophilus*, *Acetobacter aceti* e *A. pasteurianus*. Algumas leveduras: *Candida krusei*, *C. lambica*, *C. valida*, *Saccharomyces unisporus* e *Pichia membranifaciens* (PEDROZO MIGUEL, 2009).

1.2.3. Composição química

Os principais produtos gerados durante o processo fermentativo da bebida são o ácido láctico, o álcool e CO₂. A composição química e os valores nutricionais de 100 g de Kefir também são variáveis de acordo com sua origem e modo de preparo (PEDROZO MIGUEL, 2009).

Kefiran é o exopolissacarídeo obtido a partir do kefir. É um glucogalactano ramificado solúvel em água, que contém quantidades proporcionais de D-glucose e D-galactose (PEDROZO MIGUEL, 2009).

Figura 3: estrutura do Kefiran.



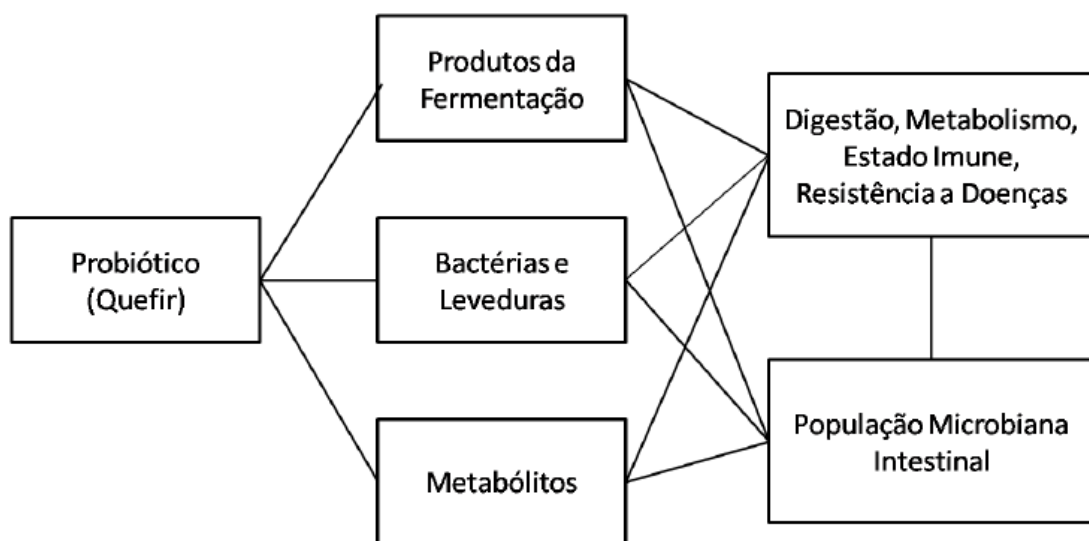
Fonte: PRADO, 2015.

É sintetizado por microorganismos, principalmente *Lactobacillus kefiranofaciens*, presentes no kefir. Fatores como linhagens microbianas, composição do meio de cultivo, condições de preparo e tempo de fermentação interferem na qualidade e quantidade do exopolissacarídeo (PEDROZO MIGUEL, 2009).

1.2.4. Propriedades probióticas e benefícios

Os efeitos benéficos do kefir podem ser resultado de três tipos de mecanismos diferentes: ação direta dos microorganismos; ação indireta através dos metabólitos produzidos durante a fermentação ou por meio dos produtos gerados na quebra da matriz alimentar, como por exemplo peptídeos (figura 4). Esses três mecanismos influenciam no aumento da população da microbiota intestinal, assim como no sistema imunológico e metabolismo do hospedeiro (JASCOLKA, 2010).

Figura 4: Efeitos do kefir sobre o organismo do indivíduo.



Fonte: JASCOLKA, 2010.

Tradicionalmente, o kefir tem sido associado à redução de risco de diversas condições e doenças como hipertensão, alergias, isquemia e distúrbios do trato gastrointestinal, além de apresentar propriedades anti-carcinogênicas, anti-inflamatórias e estimuladoras do sistema imune. Porém a variabilidade de substâncias contidas no kefir, devido a ação de diferentes microorganismos, torna difícil uma comparação entre resultados de tantos estudos científicos sobre o probiótico (LEITE et. al., 2013).

Apesar dos fatores que podem contribuir para a divergência dos dados acerca do kefir, é importante enfatizar que existem muitas evidências clínicas relacionadas à sua ação que devem ser consideradas e estudadas com profundidade. Este trabalho buscou revisar dados clínicos e experimentais que envolvem os benefícios que o kefir pode trazer sobre os riscos para DCV.

2. Objetivos

Este trabalho tem como propósito avaliar os efeitos do consumo de kefir sobre fatores de risco para doenças cardiovasculares e seu conseqüente benefício para a saúde a partir da revisão de estudos clínicos de intervenção realizados em humanos e animais. Pretende-se avaliar fatores relacionados a glicemia e diabetes, lipídeos plasmáticos e pressão arterial e circulação cardiovascular.

3. Metodologia

Para a realização da revisão bibliográfica, foi realizada uma pesquisa nas plataformas SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), Google Acadêmico, PubMed e Research Gate.

As palavras-chave utilizadas foram: “kefir”, “grãos de kefir”, “perfil lipídico”, “colesterol”, “hipercolesterolemia”, “*Diabetes Mellitus*”, “hiperglicemia”, “síndrome metabólica”, “anti-hipertensivo” e suas respectivas traduções para a língua inglesa sozinhas e combinadas.

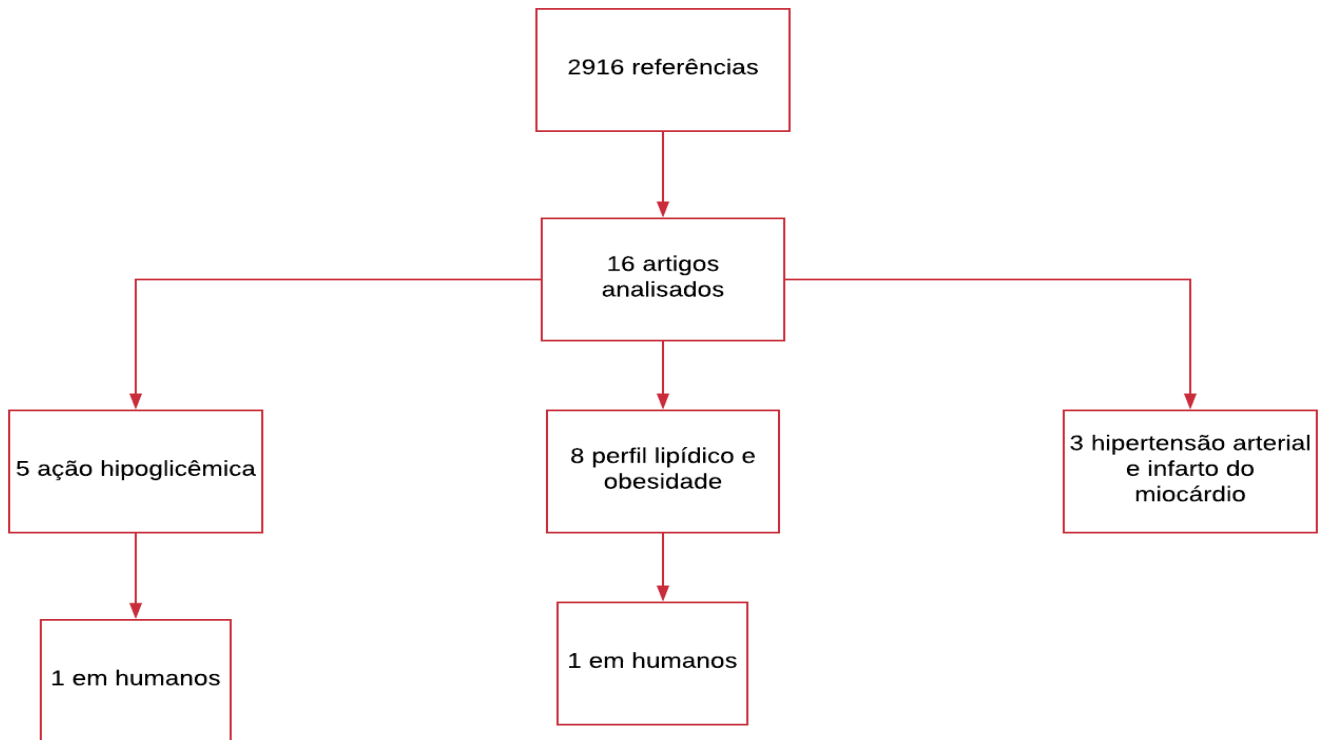
A seleção de artigos foi baseada primeiramente em estudos experimentalmente realizados em animais e em humanos que procuraram avaliar e investigar a ação do kefir, isolado ou em um produto fermentado. Foi levado em consideração também quais parâmetros e fatores de risco para DVC foram abordados em cada um deles, para que fossem selecionadas pesquisas que tenham relevância clínica. Outro critério de seleção foi a data de publicação dos artigos, que estão entre os anos 2009 e 2018. Cada um dos artigos foi sujeito à revisão criteriosa e análise descritiva.

4. Resultados

A pesquisa nas bases de dados forneceu 2916 referências e através dos critérios anteriormente descritos, 16 artigos foram selecionados.

A tabela 1 lista estudos cujo foco principal foi a ação hipoglicêmica do kefir. A tabela 2 mostra os estudos que avaliaram efeitos do kefir sobre o perfil lipídico e obesidade. A tabela 3 mostra os estudos que avaliaram os efeitos do kefir sobre hipertensão arterial e infarto do miocárdio. As tabelas trazem a comparação dos principais objetivos e aspectos da metodologia utilizada e um resumo dos resultados encontrados de cada artigo.

Figura 5: esquema representando os resultados resumidamente.



Fonte: autoria própria.

Figura 6: esquema representando os tipos de kefir utilizados nos artigos selecionados.



Fonte: autoria própria.

*O estudo realizado por RCOHA-GOMES *et al* (2018) utilizou kefir de leite e de água.

| Referência | Objetivos | Metodologia | Resultados | Conclusão |
|---------------------------------|---|---|---|---|
| HADISAPUTRO <i>et al</i> , 2012 | Validar o efeito do leite desnatado fermentado por kefir sobre a glicemia e reposta imunomodulatória da hiperglicemia | 84 ratos machos divididos em 4 grupos (n=21): 1. STZ-induzido + insulinoterapia; 2. STZ-induzido + kefir; 3. STZ-induzido controle positivo; 4. Controle negativo (não STZ-induzido). Quantidade de kefir: 3,6 cc/200 g peso corporal/dia | Grupo 2 vs grupo 4: ↓ glicemia (p<0,001) ↓ IL1 e IL6 (p<0,001) ↑ IL10 (p<0,001) | A suplementação de kefir causou uma ação hipoglicêmica nos ratos e interferiu na resposta pró e antiinflamatória |
| PUNARO <i>et al</i> , 2014 | Avaliar o efeito do kefir sobre o estresse oxidativo em ratos diabéticos induzidos por STZ | Por 8 semanas estudou 42 ratos em 4 grupos: 1. Controle (n=9); 2. Controle + kefir (n=9); 3. DM (n=12) 4. DM + kefir (n=12). Cultura comercial liofilizada inoculada em leite desnatado - 1,8 mL/dia por gavagem por 8 semanas | Grupo 3 ↑ glicemia, ureia plasm., proteinúria, NO renal, superóxido, TBARS e PCR e ↓ ureia urin, creatinina e NO vs grupo 1 e grupo 4 | Kefir provocou diminuição do estresse oxidativo, da glicemia e tolerância a glicose Kefir pode contribuir para o controle da glicemia e estresse oxidativo que está associado com a melhora da função renal, amenizando a progressão das complicações diabéticas. |
| SUNARTI <i>et al</i> , 2015 | Avaliar o efeito do leite de cabra e leite de soja fermentados por kefir sobre os níveis de IL-6 e PCR | Durante 35 dias analisou 30 ratos em 5 grupos (n=6): 1. Controle negativo; 2. Controle positivo (DM induzidos); 3. DM + cabra kefir; 4. DM + cabra kefir + soja kefir (50:50); 5. DM + soja kefir. A indução foi feita por STZ | Grupo 3 e grupo 4: ↓ glicemia (p<0,001) ↓ PCR em ratos com kefir vs grupos sem kefir (p=0,043) ↓ IL6 em ratos com kefir vs grupos sem kefir (p=0,021) | Kefir de leite de cabra demonstra ação hipoglicemiante e antiinflamatória |
| NURLIYANI, 2015 | Investigar o efeito da combinação do kefir em leite de soja e cabra sobre glicemia, GPx e células β pancreáticas | Durante 35 dias analisou 30 ratos em 5 grupos (n=6): 1. Controle negativo; 2. Controle positivo (DM induzidos); 3. DM + cabra kefir; 4. DM + cabra kefir + soja kefir (50:50); | Grupos 3, 4 e 5: ↑ atividade GPx (p<0,01) vs grupo 2. | Tratamento com kefir de leite de cabra ou soja aumentou a atividade antioxidante em ratos com DM induzida, porém, apenas a combinação soja:cabra- |

| | | | | |
|---------------------------------|---|---|---|---|
| | | 5. DM + soja kefir. A indução foi feita por STZ | Grupo 4: ↓ glicemia vs grupo 3 (p<0,05) ↑ células β pancreáticas vs grupos 3 e 5 (p<0,01) | kefir teve ação hipoglicêmica e de aumento de células β pancreáticas |
| OSTADRAHIMI <i>et al</i> , 2015 | Investigar o efeito probiótico do leite fermentado de kefir sobre o controle da glicose e perfil lipídico em pacientes com DM 2 | Os indivíduos foram divididos em 2 grupos distintos (n=30): 1. 600 mL leite-kefir 2x/dia 2. 600 mL leite fermentado convencional 2x/dia | Grupo 1: ↓ glicose (p=0.05) ↓ HbA1C (p=0,001) Mudanças no perfil lipídico, porém não significativas | Em comparação ao leite fermentado convencional, o kefir mostrou ter potencial para complementar a terapia da DM |

Tabela 1: Principais dados dos estudos selecionados que focam a ação hipoglicêmica do kefir.

Legenda: PCR: proteína C-reativa. DM: diabetes mellitus. GPx: glutathione peroxidase. NO: óxido nítrico. STZ: estreptozotocina. HbA1C: hemoglobina glicada. TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. Vs: em comparação a(ao). ↑ Aumento significativo. ↓ Redução significativa.

Tabela 2: Principais dados dos estudos selecionados que avaliam efeitos do kefir sobre o perfil lipídico e obesidade.

| Referência | Objetivos | Metodologia | Resultados | Conclusão |
|---------------------------------|---|--|---|--|
| LIU <i>et al</i> , 2013 | Comparar leite, leite-kefir, leite de soja e leite de soja-kefir e seus efeitos sobre o perfil lipídico | Estudou 32 hamsters machos e os separou em 2 grupos: DRG e DC, divididos em 4 subgrupos (n=8): 1. Leite; 2. Leite-kefir; 3. Leite de soja; 4. Leite de soja-kefir; | Grupos 2, 3 e 4 DRG: ↑ HDL (p<0,05) vs com grupo 1 DRG Grupos 2, 3 e 4 DC: ↓ TG ↓ CT (p<0,05) vs com grupo 1 DC Excreção de AB nas fezes. | Kefir pode influenciar beneficemente no perfil lipídico e na eliminação de colesterol fecal. |
| ROCHA-GOMES <i>et al</i> , 2018 | Comparar efeitos do kefir sobre parâmetros nutricionais, fisiológicos e bioquímicos dos ratos | Estudo realizado em 4 grupos (n=6): 1. Controle; 2. Leite integral + kefir; 3. Leite desnatado + kefir; | Suplementação de kefir em água e leite: ↓ LDL ↑ HDL ↓ IA _{tg} (p<0,05) vs grupo 1 | O comparativo entre diferentes fermentações provou que o kefir de |

| | | | | |
|------------------------------|--|--|--|---|
| | | 4. Água com açúcar mascavo + kefir; Suplementação <i>ad libitum</i> por 42 dias. | | água é mais efetivo na melhora do perfil lipídico |
| WANG, 2009 | Avaliar o impacto da suplementação probiótica sobre o perfil lipídico de ratos | Estudo utilizou 20 ratos machos que foram separados em dois grupos (n=10): 1. DRCoI + <i>Lactobacillus plantarum</i> isolado; 2. DRC; <i>L. plantarum</i> isolado do kefir, liofilizado e reconstituído em salina | Grupo 1: ↓ LDL ↓ CT (p<0,01) e ↓ TG (p<0,05) vs controle ↑ excreção fecal de colesterol e TG (p<0,05) | O <i>L. plantarum</i> isolado do kefir tem propriedades probióticas capazes de reduzir o colesterol |
| KIM, 2017 | Avaliar propriedades anti-obesidade do kefir in vitro e validar in vivo | Utilizou 40 ratos divididos em seis grupos: 1. DC (n=4); 2. DC + <i>Lactobacillus kefir</i> (n=4); 3. DRG (n=8); 4. DRG + <i>Leuconostoc mesenteroides</i> (n=8); 5. DRG + <i>L. kefir</i> (n=8); 6. DRG + <i>L. kefir</i> (n=8). As bactérias pertenciam a diferentes cepas. Dieta <i>ad libitum</i> . | Cepa de <i>L. kefir</i> ↓ tecido adiposo no epidídimo ↓ TG ↓ LDL (p<0,001) vs grupo 3 ↓ esteatose hepática (p<0,001) | Bactéria proveniente do kefir tem propriedade anti-obesidade |
| ALSAYADI <i>et al</i> , 2014 | Avaliar propriedades hipoglicêmicas e hipolipídicas do kefir em água em ratos | Estudou 24 ratos com DM induzida em 4 grupos (n=6): 1. Controle negativo (água comum); 2. DM (água comum); 3. DM + 10% de kefir; 4. DM + 20% de kefir; 5. DM + 30% de kefir. Administração <i>ad libitum</i> . | Grupos kefir: ↓ glicemia vs grupos 1 e grupo 2 (p≤0,05). Grupo 4: ↓ CT ↓ VLDL (p≤0,05) vs demais. ↑ HDL em todos os grupos exceto grupo 2 (p≤0,05). | Os ratos tratados apresentam melhora evidente da glicemia e perfil lipídico comparando com ratos diabéticos e saudáveis. Kefir tem potencial para controlar níveis de glicose e lipídeos. |
| JASCOLKA, 2010 | Avaliar efeitos do Kefir em água com açúcar mascavo no metabolismo lipídico, estresse oxidativo e desenvolvimento de aterosclerose | Camundongos induzidos a processo de aterosclerose foram divididos: 1. Controle água comum (n=11) 2. Kefir 50 g/L (n=12). Suplementação <i>ad libitum</i> . | Grupo 2: ↓TG ↑ HDL ↓ latg (p≤0,05) vs Grupo 1 | O tratamento com kefir tem potencial para aumentar HDL e consequentemente influenciar o índice aterogênico |

| | | | | |
|---------------------------|--|--|---|--|
| TUNG <i>et al</i> , 2018 | Avaliar os efeitos anti-obesidade de peptídeos isolados do leite fermentado de kefir | Durante 6 semanas, 8 ratos receberam ração padronizada e outros 24, HFD. Separados em 4 grupos: 1. DC; 2. DRG; 3. DRG+ leite em pó; 4. DRG + peptídeos (164 mg/kg) | Grupo 4 vs grupo 2: ↓ Gordura em volta do epidídimo e rins ($p<0,05$) ↓ LDL ↓ AG livres ($p<0,05$) | Peptídeos provenientes do kefir podem influenciar o metabolismo de ratos induzidos a obesidade |
| FATHI <i>et al</i> , 2017 | Avaliar e comparar os efeitos da ingestão de kefir sobre o perfil lipídico em mulheres | Por 8 semanas, 58 mulheres com sobrepeso ou obesas entre 25 e 45 anos separadas em 3 grupos: 1. Kefir 2 porções/dia 2. Leite desnatado 2 porções/dia 3. Controle (produtos lácteos com baixo teor de gordura) 2 porções/dia | Pacientes Grupo 1: ↓ CT ↓ LDL ↓ CT/HDL ↓ LDL/HDL ($p<0,05$) vs grupo 2 | Consumo de kefir pode melhorar o perfil lipídico em comparação a leite desnatado comum |

Legenda: DRCol: dieta rica em colesterol. DRG: dieta rica em gordura. DC: dieta comum. AB: ácidos biliares. IAAtg: índice aterogênico. Vs: em comparação a(ao). ↑ Aumento significativo. ↓ Redução significativa.

Tabela 3: Estudos que avaliaram os efeitos do kefir sobre hipertensão arterial e infarto do miocárdio.

| Referência | Objetivos | Metodologia | Resultados | Conclusão |
|---------------|--|---|---|---|
| FRIQUES, 2015 | Testar a hipótese dos efeitos do tratamento crônico com kefir em parâmetros como pressão | 8 ratos SHR receberam kefir (0,3 mL/100g peso corporal) (n=2): 1. 7 dias 2. 15 dias 3. 30 dias 4. 60 dias | Grupo 4: melhora progressiva da resposta endotelial, suplementação por 60 dias causa maior relaxamento da aorta | Kefir administrado foi capaz de melhorar a função endotelial em ratos hipertensivos |

| | | | | |
|-----------------------------|---|--|--|--|
| | sanguínea e disfunção endotelial na hipertensão | Os outros 8 ratos SHR receberam leite integral (0,3 mL/ 100 g peso corporal) Controle: 8 ratos com suplementação de leite integral (0,3 mL/100 g peso corporal) | | |
| KLIPPEL <i>et al</i> , 2016 | Avaliar a ação do tratamento crônico do kefir sobre o controle autonômico nos batimentos cardíacos e sensibilidade barorreflexiva | Analisou 23 ratos por 60 dias: 1. SHR + leite kefir (n=11); 2. SHR + leite integral (n=12) 3. Controle negativo: animais saudáveis + leite integral (n=12) | Grupo 1: ↓ FC (12%) ↓ PA (13%) ↓ hipertrofia cardíaca (21%) vs grupo 3 | Consumo de kefir provocou diminuição de FC e melhorou o controle autônomo pela SB |
| MERT <i>et al</i> , 2018 | Investigar o efeito de proteção do kefir contra indução de infarto de miocárdio | Estudou 32 ratos divididos em 4 grupos: 1. Controle; 2. Kefir (5 mL/kg/d); 3. ISO (100 mg/kg) 4. ISO + kefir por 60 dias | Grupo 4: ↓ CK ↓ MDA ↓ AOPP ↓ AST (p<0,001) e ↑ GSH (p<0,05) vs grupo 3 | Kefir pode proteger o coração contra infarto induzido através de ação antioxidante |

Legenda: SHR: ratos espontaneamente hipertensivos. ISO: isoproterenol. CK: creatina quinase. FC: frequência cardíaca. GSH: glutatona. MDA: malonaldeído. AOPP: produtos proteicos de oxidação avançada. PA: pressão arterial BC: batimentos cardíacos. SB: sensibilidade barorreflexa. Vs: em comparação a(ao). ↑ Aumento significativo. ↓ Redução significativa.

5. Discussão

A presente revisão analisou 16 artigos que mostraram resultados de estudos de intervenção com o uso de kefir diante de um ou mais fatores de risco para a doença cardiovascular tanto em animais como em humanos. Porém, predominantemente foram encontrados estudos com animais, apenas 2 eram com humanos dentro dos critérios estabelecidos. As evidências apresentadas tanto em animais como em humanos são promissoras quanto a funcionalidade do kefir para proteger o organismo contra fatores de risco para DCV, entretanto é necessário que haja mais estudos realizados em humanos.

É apontado em seis estudos diferentes que a suplementação de kefir na dieta pode causar redução da glicemia (tabelas 1 e 2). Além disso em PUNARO *et al* (2014) é observada a redução da tolerância à glicose e em OSTADRAHIMI *et al* (2015) da hemoglobina glicada (tabela 1). Quanto a diminuição da HbA1C, OSTADRAHIMI *et al* (2015) explica que esse efeito pode estar relacionado com atividade antioxidante por diferentes vias que podem resultar em uma regulação da glicemia. Além disso, o kefir pode reduzir absorção de glicose no intestino, modificando o seu metabolismo. A pesquisa realizada por HADISAPUTRO *et al* (2012) demonstra diminuição semelhante ao tratamento farmacológico, também dados da tabela 1. Algo interessante a ser observado em HADISAPUTRO *et al* (2012) e PUNARO *et al* (2014) é a utilização do kefir fermentado em leite desnatado, porém nenhum dos três coloca em discussão se existe alguma relação significativa entre a fermentação em leite desnatado e o efeito hipoglicêmico.

O estudo realizado por NURLIYANI *et al* (2015) revelou que o tratamento de ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (STZ), que foram suplementados com uma combinação de leite de cabra e leite de soja fermentados por kefir, levou a um aumento de células β pancreáticas (tabela 1). Que pode ser explicado pela sinergia de compostos bioativos provenientes das diferentes fermentações dos leites combinados. O mecanismo de dano da STZ acontece através do transporte da substância via GLUT2 para dentro das células β pancreáticas, causando um aumento excessivo de uma polimerase PARP1, que gera uma diminuição de ATP e NAD(+) resultando em apoptose celular. Sabe-se que a hiperglicemia conseqüentemente gera radicais livres que prejudicam o

funcionamento de diversas células do organismo, decompõem membranas plasmáticas e aumentam a oxidação de AG (NURLIYANI *et al*, 2015). Também foi possível observar em NURLIYANI (2015) que o leite de cabra fermentado aumentou a atividade da glutathione peroxidase (GPx), uma enzima que exerce um papel importante no sistema antioxidante das células, protegendo tecidos de formas reativas como hidróperóxido formadas de maneira natural durante o metabolismo (ROTTA, 2007).

HADISAPUTRO *et al* (2012) apontou que os animais induzidos a DM por STZ quando suplementados por kefir apresentam uma resposta imunomodulatória significativa (tabela 1). Segundo o autor, a hiperglicemia crônica gera resposta imunológica e ativa receptores Toll, gerando inflamação com a ativação de IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral α (TNF α) e IFN γ . As citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e IL-6) inibem o sinal da insulina induzindo o receptor quinase-inibidor, causando estímulo NF κ B (fator de transcrição) para assim, provocar apoptose nas células β pancreáticas. O TNF α diminui os transportadores de glicose GLUT1 e GLUT4 nas células, desta forma, reduz a captação de glicose circulante. O mecanismo proposto para o efeito hipoglicêmico deve-se aos compostos bioativos do kefir como oligossacarídeos, antioxidantes, peptídeos e imunomodulação. O kefir pode ativar células T cujas funções são manter o equilíbrio da resposta de Th1-Th2. Através da produção de suas citocinas, essas células são capazes de oprimir reações inflamatórias e aumentar a produção de IL-10 em células β pancreáticas, evitando apoptose. O estudo realizado por SUNARTI *et al* (2015) demonstrou que os ratos induzidos a diabetes mellitus que receberam suplementação de kefir apresentaram redução da proteína C-reativa e IL-6, que são marcadores fisiológicos sensíveis do sistema imune associado a resistência insulínica, hiperglicemia e diabetes mellitus 2 (tabela 1).

Sob o aspecto do perfil lipídico, os estudos mostram que o kefir pode influenciar de forma positiva. As pesquisas realizadas por ROCHA-GOMES *et al* (2018), KIM (2017), TUNG *et al* (2018), FATHI (2017) e WANG (2009) apontam uma redução da LDL (lipoproteína de baixa densidade) (tabela 2), que segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, é considerado um componente do perfil lipídico importante para diagnóstico e classificação das dislipidemias (hipercolesterolemia isolada e hiperlipidemia mista). Quanto à HDL (lipoproteína de alta densidade), foi observado nos estudos feitos por ALSAYADI *et al* (2014), JASCOLKA (2010), ROCHA-GOMES *et al* (2018) e FATHI *et*

al (2017) um aumento em relação aos comparativos (tabela 2). A HDL é essencial no processo de metabolismo lipídico, pois sua função é transportar o colesterol até o fígado, remover LDL oxidado, inibir a fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio vascular e estimular a liberação de óxido nítrico, contribuindo de forma ativa na proteção contra a aterogênese (FALUDI *et al*, 2017). Algo que pode ser evidenciado no estudo JASCOLKA (2010) e ROCHA-GOMES (2018), em que o aumento da HDL provocou diminuição do índice aterogênico em ratos.

Outra observação em relação ao aumento da HDL, é que com exceção da pesquisa de FATHI *et al* (2017), os outros três utilizaram o kefir fermentado em água com açúcar mascavo, entretanto não houve explicação para esta relação.

A redução de triglicérides foi relatada em JASCOLKA (2010), LIU *et al* (2013) e KIM (2017) (tabela 2), esse último analisou uma cepa específica de *Lactobacillus kefir*. O TG é composto por três grupos de ácido graxos ligados a uma molécula de glicerol e é considerado uma importante reserva energética, que se deposita nos tecidos muscular e adiposo, além de ser um fator determinante no diagnóstico e classificação das dislipidemias (hipertrigliceridemia isolada e hiperlipidemia mista) (FALUDI *et al*, 2017).

O efeito hipocolesterolêmico do kefir pode ser notado nos estudos realizados por LIU *et al* (2013), ALSAYADI *et al* (2014) e FATHI *et al* (2017) (tabela 2). A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose recomenda a avaliação do CT (colesterol total) em programas de rastreamento populacional para dimensionar risco cardíaco e sua determinação é válida para calcular as frações de LDL-c e não HDL-c. Em contrapartida, um estudo realizado por ST-ONGE *et al* (2002) apontou que não houve mudança no perfil lipídico de homens suplementados por kefir, mas é importante observar que a intervenção nos indivíduos aconteceu por apenas 4 semanas, as pesquisas levantadas nesta revisão levaram pelo menos 6 semanas para apresentarem resultados positivos. Os mecanismo propostos por LIU *et al* (2013) para a ação hipocolesterolêmica do kefir envolvem a capacidade de bactérias ácido-láticas em inibir a absorção de colesterol no intestino, através de uma ligação entre colesterol de ácidos biliares e células bacterianas, e também desconjugando os ácidos biliares por ação enzimática. Seu estudo mostrou que as fezes dos ratos que receberam kefir, eram ricas em ácidos

biliares. Os animais que foram suplementados por kefir fermentado em leite de soja, excretaram mais ácidos biliares nas fezes, o autor explica que as isoflavonas presentes na soja contribuem para este efeito. O mesmo efeito foi observado na pesquisa feita por WANG (2009), os ratos que receberam administração de *Lactobacillus plantarum* isolado do kefir, excretaram fezes ricas em colesterol e triglicérides (tabela 2).

TUNG *et al* (2018) certificou um efeito anti-obesidade de peptídeos isolados do leite fermentado por kefir (tabela 2). Os animais que receberam dieta rica em gordura e a administração dos peptídeos, tiveram menos gordura depositada em volta do epidídimo e dos rins em comparação aos outros grupos de ratos analisados. KIM (2017) também relatou diminuição de deposição de tecido adiposo no epidídimo e redução de esteatose hepática nos ratos que receberam suplementação de *L. kefiri*.

As investigações realizadas por FRIQUES *et al* (2015), KLIPPEL *et al* (2016) e MERT (2018) abordaram a ação do kefir sobre componentes cardíacos importantes (tabela 3). KLIPPEL *et al* (2016) mostra uma diminuição da pressão arterial e dos batimentos cardíacos nos animais induzidos a hipertensão com suplementação do probiótico. E ainda FRIQUES *et al* (2015) demonstrou relaxamento endotelial da aorta, que deve-se ao controle que o kefir exerce sobre o equilíbrio entre formas reativas de oxigênio e óxido nítrico e a ação protetora contra a destruição de células endoteliais. Assim como PUNARO (2014) relatou que os ratos suplementados com leite desnatado fermentado por kefir tiveram aumento de excreção de NO (tabela 1).

A pesquisa de MERT *et al* (2018) induziu animais ao infarto utilizando isoproterenol (ISO), uma catecolamina β -adrenérgica agonista que gera estresse oxidativo e necrose do tecido cardíaco. A administração do kefir provocou aumento de glutathione, uma substância antioxidante e ainda a redução de creatina quinase, um marcador importante de degeneração tecidual; de malonaldeído, um marcador de estresse oxidativo; e também de AOPP (produtos proteicos de oxidação avançada). Provando que o kefir é um probiótico com ação antioxidante bastante relevante ao ponto de proteger o miocárdio contra efeitos oxidativos e necrose.

Os dois estudos realizados em humanos por FATHI *et al* (2017) e por OSTADRAHIMI *et al* (2015) demonstram resultados semelhantes aos estudos em animais. Com exceção do perfil lipídico dos pacientes suplementados por kefir em

OSTADRAHIMI *et al* (2015) que não houve alteração significativa (tabela 1). O autor explica que apesar da ação probiótica do kefir em controlar o metabolismo de lipídeos, os indivíduos participantes podem ter alguma diferença genética ou o kefir utilizado no estudo não continha os microorganismos necessários para obter tal efeito. Entretanto a pesquisa feita por FATHI *et al* (2017) demonstrou resultados significativos no perfil lipídico (tabela 2).

O processo de pesquisa para encontrar os artigos necessários para o presente estudo foi dificultoso, apesar de numerosas referências, foi difícil encontrar estudos clínicos utilizando o kefir como elemento probiótico, principalmente com a abordagem alinhada aos objetivos deste trabalho. Apesar destes fatores, foi possível reunir um número razoável de pesquisas em que o kefir foi capaz de interferir em componentes metabólicos importantes relacionados à DCV.

6. CONCLUSÃO

Todos os estudos reunidos possuem relevantes evidências clínicas acerca dos efeitos do kefir como um produto probiótico que há tantos séculos é considerado por diversos povos um remédio que pode trazer muitos benefícios.

Após avaliação e discussão acerca dos artigos, é possível dizer que o kefir é um agente probiótico considerável e que interfere em fatores clínicos importantes como glicemia, lipídeos plasmáticos, e pressão arterial e circulação cardiovascular e as doenças crônicas que a alteração desses fatores pode causar.

A maioria das pesquisas são feitas em animais e apresentam resultados satisfatórios, entretanto são necessários mais estudos realizados em humanos para conhecer mais a fundo as propriedades do kefir e do quanto esse probiótico pode contribuir nos fatores de risco de DCV.

É evidente que os probióticos não substituem terapias farmacológicas, porém podem ser alternativas não-farmacológicas consideráveis quando relacionadas com práticas mais convencionais na redução do risco de doenças crônicas.

REFERÊNCIAS

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 84, supl. 1, p. 3-28, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005000700001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 02 out 2018

ALSAYADI, M *et al.* Evaluation of anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic activities of water Kefir as probiotic on streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. **Journal of Diabetes Mellitus**, v. 4, p. 85 – 95, 2014. Disponível em: <<https://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=45054>>. Acesso em: 25 ago 2018.

AL-SHEMMARI, I.G.M; ALTAEE, R.A.K; HASSAN, A.H. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic activity of Kefir in alloxan induced Diabetes Mellitus rats. **Sci. J. Med.**; V. 6, n. 2, p. 83 – 86, 2018. Disponível em: <<http://sjomr.org/wp-content/uploads/2018/06/6-182528.pdf>>. Acesso em: 25 ago 2018.

DIAS, P.A; ROSA, J.V da; TEJADA, T.S; TIMM, C.D. Propriedades antimicrobianas do Kefir. **Arq. Inst. Biol.**, v. 83, p.1 – 5, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-16572016000100403>. Acesso em: 6 abr 2018

FALUDI, A.A; SARAIVA, J.F.K; CHACRA, A.P.M; BIANCO, H.T; AFIUNE NETO, A *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq. Bras. Cardiol.** 2017; 109 (2Supl.1): 1-76. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28813069>>. Acesso em: 4 out 2018.

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. **J. Clin. Lipidol.**, V. 11, n. 1, p. 136 – 146, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28391880>>. Acesso em: 4 out 2018.

FRIQUES, A.G.F; ARPINI, C.M; KALIL, I.C *et al.* Chronic administration of the probiotic Kefir improves the endothelial function in spontaneously hypertensive rats. **Transl. Med.**, 13:390, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4696190/>>. Acesso em: 4 out 2018.

GOLOWCZYC, Marina *et al.* Characterization of homofermentative lactobacilli isolated from Kefir grains: potential use as probiotic. **J. of Dairy Research**, v. 75, p. 211 -217, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474139>>. Acesso em: 6 abr 2018.

HADISAPUTRO, S *et al.* The effects of oral plain Kefir supplementation on proinflammatory cytokine properties of the hyperglycemia Wistar rats induced by streptozotocin. **The Indonesian Journal of Internal Medicine**, v. 44, n. 2, p. 100 – 104, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745139>>. Acesso em: 14 set 2018.

HUANG, Ying *et al.* Characterization of *Lactobacillus plantarum* Lp27 isolated from Tibetan kefir grains: a potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects. **Journal of Dairy Science**, Changchun, V. 96, n. 5, p. 2816 – 2825, 2013. Disponível: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23498003>>. Acesso em: 4 abr 2018.

JASCOLKA, T.L. **Efeitos do Quefir no perfil lipídico, estresse oxidativo e aterosclerose de camundongos deficientes em apolipoproteína E**. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) – Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos, Universidade Federal de Minas Gerais. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/MAFB-8EBL66>>. Acesso em: 5 out 2018.

JUNQUEIRA, C.L.C; DA COSTA, G.M; MAGALHÃES, M.E.C. Síndrome metabólica: o risco cardiovascular é maior que o risco dos seus componentes isoladamente? **Rev. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 308 – 315, set/out 2011. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2011_05/2a_2011_v24_n05_07sindrome.pdf>. Acesso em: 06 nov 2018.

KIM, Dong-Hyeon; JEONG, Dana; KANG, Il-Byeong. Dual function of *Lactobacillus kefir* DH5 in preventing high-fat-induced obesity: direct reduction of cholesterol and upregulation of PPAR- α in adipose tissue. **Mol. Nutr. Food Res.** v. 61, n. 11, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28691342>>. Acesso em: 04 abr 2018.

KLIPPEL B.F; DUEMKE L.B; LEAL M.A; FRIQUES A.G.F; DANTAS E.M; DALVI R.F; GAVA A.L; PEREIRA T.M.C; ANDRADE T.U; MEYRELLES S.S; CAMPAGNARO B.P; VASQUEZ E.C. Effects of Kefir on the cardiac autonomic tones and baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats. **Front. Physiol.**, 7:211, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27375490>>. Acesso em: 28 set 2018

LEITE, Analy Machado de Oliveira *et al.* Microbiological, technological and therapeutic properties of kefir: a natural probiotic beverage. **Braz. J. Microbiol.**, São Paulo, v. 44, n. 2, p.

341-349, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822013000200001>. Acesso em: 30 abr 2018

LIU, Je-Ruei *et al.* Hypocholesterolaemic effects of milk-kefir and soyamilk-kefir in cholesterol-fed hamsters. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 95, n. 5, p. 939-946, 2006. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/hypocholesterolaemic-effects-of-milkkefir-and-soyamilkkefir-in-cholesterol-fed-hamsters/AAC8356CBE984119C3D7EA9337146C0A>>. Acesso em: 09 abr 2018.

LOTTEBERG, S.A; GLEZER, A; TURATTI, L.A. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. **J. Pediat.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 204 – 208, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v83n5s0/v83n5Sa12.pdf>>. Acesso em: 06 nov 2018.

MAGALHÃES, F.J. *et al.* Fatores de risco para doenças cardiovasculares em profissionais de enfermagem: estratégias de promoção da saúde. **Rev. Bras. Enferm.**, Fortaleza, v. 67, n. 3, p. 394 – 400, mai/jun 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v67n3/0034-7167-reben-67-03-0394.pdf>>. Acesso em: 06 nov 2018.

MANSUR, Antonio de Padua; FAVARATO, Desidério. Tendências da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980-2012. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 107, n. 1, p. 20 – 25, jul 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/2016nahead/pt_0066-782X-abc-20160077.pdf>. Acesso em: 10 nov 2018.

MERT, H; YILMAZ, H; IRAK, K; YILDIRIM, S; MERT, N. Investigation of protective effect of Kefir against isoproterenol induced myocardial infarction in rats. **Korean J. Food Sci. An.**, v. 32, n. 2, p. 259 – 272, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29805276>>. Acesso em: 29 set 2018

MILLION, M *et al.* Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. **International Journal of Obesity**, Marseille, v. 36, p. 817 – 825, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374072/pdf/ijo2011153a.pdf>>. Acesso em: 07 nov 2018.

MORAES, M.S; OLIVEIRA, L.P.S; FURTADO, C.C; GONZALEZ, F.G. Efeitos funcionais dos probióticos com ênfase na atuação do Kefir no tratamento da disbiose intestinal. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, Santos, v. 14, n. 37, p. 144 – 156, out/dez 2017. Disponível em: <<http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/939/u2017v14n37e939>>. Acesso em: 07 nov 2018.

NURLIYANI, N.; HARMAYANI, E.; SUNARTI, S. Antidiabetic Potential of Kefir Combination from Goat Milk and Soy Milk in Rats Induced with Streptozotocin-Nicotinamide. **Korean J. Food Sci. An.** v. 35, n. 6, p. 847 – 858, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4726966/pdf/kosfa-35-847.pdf>>. Acesso em: 5 set 2018

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Codex Alimentarius: Milk and Milk Products.** Rome, 2012. Disponível em: < <http://www.fao.org/docrep/015/i2085e/i2085e00.pdf>> Acesso em: 10 ago 2018.

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. **Iran J. Public Health**, v. 44, n. 2, p. 228 – 237, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905057>>. Acesso em: 10 ago 2018

PEDROZO MIGUEL, Maria Gabriela da Cruz. **Identificação de microorganismos isolados de grão de kefir de leite e de água de diferentes localidades.** 2009. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agrícola) – Programa de pós-graduação, Universidade Federal de Lavras.

POGAČIĆ, Tomislav *et. al.* Microbiota of kefir grains, **Mljekarstvo**, Zagreb, v. 63, n. 1, p. 3-14, 2013. Disponível em: < https://www.researchgate.net/publication/249994327_Microbiota_of_kefir_grains>. Acesso em: 30 mar 2018.

PRADO, M.R. *et al.* Milk kefir: composition, microbial cultures, biological activities and related products. **Frontiers in Microbiology**. v. 6, art. 1177, 2015. Disponível em: < <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.01177/full>>. Acesso em: 10 nov 2018.

PUNARO, G.R. *et al.* Kefir administration reduced progression of renal injury in STZ-diabetic rats by lowering oxidative stress. **Nitric Oxide**, v. 37, p. 53 – 60, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24406684>>. Acesso em: 6 out 2018

ROCHA-GOMES, A *et al.* Chemical composition and hypocholesterolemic effect of milk Kefir and water Kefir in Wistar rats. **Rev. Nutr.**, v. 31, n. 2, p. 137 – 145, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732018000200137&script=sci_abstract>. Acesso em: 6 out 2018

ROSA, D.D *et al.* Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. **Nutrition Research Reviews**, v. 30, p. 82 – 96, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28222814>>. Acesso em: 09 abr 2018

ROTTA, RB. **Estudo da atividade da enzima glutatona peroxidase em carne de frango**. 2007. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos) – Departamento de Ciências Agrárias, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões.

ST-ONGE, M.P *et al.* Kefir consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: a randomized controlled trial. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 2, n. 1, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11825344>>. Acesso em: 20 out 2018

SUNARTI, S; NURLIYANI, N; TYAS, A.S.A; KRISTIAN, S.D; PRASETYASTUTI, P. The influence of goat milk and soybean milk Kefir on IL-6 and CRP levels in diabetic rats. **Rom. J. Diabetes Nutr. Metab. Dis.**, v. 22, n. 3, p. 261 – 267, 2015. Disponível em: <<https://content.sciendo.com/view/journals/rjdnmd/22/3/article-p261.xml>>. Acesso em: 29 set 2018

TSAI, Cheng-Chih *et al.* Cholesterol-Lowering Potentials of Lactic Acid Bacteria Based on Bile-Salt Hydrolase Activity and Effect of Potent Strains on Cholesterol Metabolism In Vitro and In Vivo. **The Scientific World Journal**, Taiwan, v. 2014, Article ID 690752. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4235975/pdf/TSWJ2014-690752.pdf>>. Acesso em: 07 de junho de 2018.

TUNG, Yu-Tang; CHEN, Hsiao-Ling *et al.* Kefir peptides prevent hyperlipidemia and obesity in high-fat-diet-induced obese rats via lipid metabolism modulation. **Mol. Nutr. Food Res**, v. 62, 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29178253>>. Acesso em: 4 out 2018

WANG, Yanping *et al.* Effects of *Lactobacillus plantarum* MA2 isolated from Tibet Kefir on lipid metabolism and intestinal microflora of rats fed on high-cholesterol diet. **Appl. Microbiol. Biotechnol.**, v. 84, p. 341 – 347, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19444443>>. Acesso em: 4 out 2018

WESCHENFELDER, S. *et. al.* Caracterização físico-química e sensorial de kefir tradicional e derivados. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Porto Alegre, v. 63, n. 2, p. 473-480, 2011. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-09352011000200027&script=sci_arttext&lng=en>. Acesso em: 30 mar 2018.



UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
ANEXO 7



DECLARAÇÃO DE CONFORMIDADE DE CONTEÚDO

Declaro ter atualizado do conteúdo do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado e que cumprimos as determinações da banca examinadora na versão final entregue do Trabalho de Conclusão de Curso. Esta cópia preenchida e assinada deverá ser entregue no prazo determinado pelo professor da disciplina de TCC anexada à cópia digitalizada da versão final do trabalho, no Moodle da disciplina.

Nome do Orientador: Isabela Rosier Olímpio Pereira DRT: 113177-9

Assinatura: Isabela Rosier Olímpio Pereira Data: 10 / 12 / 18

Nome do Aluno: Bruna Camila Rojas Matrícula: 31534236

Assinatura: Bruna Rojas Data: 10 / 12 / 18

Título final do trabalho Efeitos do consumo de Keffir sobre fatores de risco para doença cardiovascular