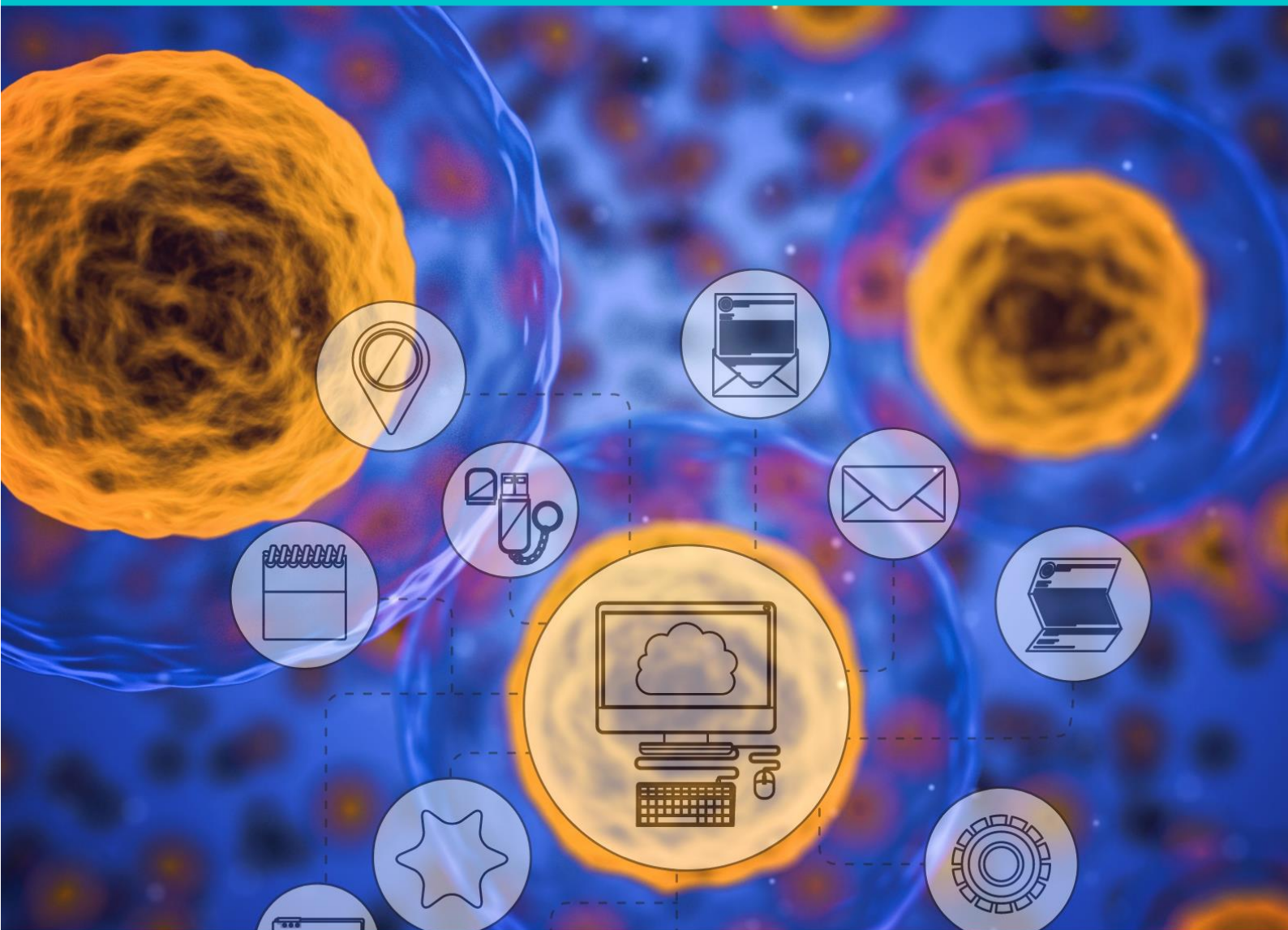


# ACHADOS DE BIOMATEMÁTICA E A BIOINFORMÁTICA NA SAÚDE HUMANA



Pantanal Editora

2021

**Diego Lisboa Rios**  
Organizador

**ACHADOS DE BIOMATEMÁTICA E A  
BIOINFORMÁTICA NA SAÚDE HUMANA**



Pantanal Editora

2021

Copyright® Pantanal Editora  
Copyright do Texto® 2021 Os Autores  
Copyright da Edição® 2021 Pantanal Editora  
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo  
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera  
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora

Edição de Arte: A editora. Imagens de capa e contra-capa: Canva.com

Revisão: O(s) autor(es), organizador(es) e a editora

#### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Me. Ernane Rosa Martins – IFG
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Prof. Dr. Leandris ArgenteL-Martínez – Tec-NM (México)
- Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Dra. Patrícia Maurer
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI

- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI
- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profa. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

#### Conselho Técnico Científico

- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Esp. Camila Alves Pereira
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

#### Ficha Catalográfica

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b> <b>(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
A175	Achados de biomatemática e a bioinformática na saúde humana / Organizador Diego Lisboa Rios. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2021. 85p.
	Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-88319-54-3 DOI <a href="https://doi.org/10.46420/9786588319543">https://doi.org/10.46420/9786588319543</a>
	1. Matemática. 2. Informação. 3. Tecnologia. I. Rios, Diego Lisboa. II. Título.
	CDD 510
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

O conteúdo dos e-books e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es) e não representam necessariamente a opinião da Pantanal Editora. Os e-books e/ou capítulos foram previamente submetidos à avaliação pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação. O download e o compartilhamento das obras são permitidos desde que sejam citadas devidamente, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais, exceto se houver autorização por escrito dos autores de cada capítulo ou e-book com a anuência dos editores da Pantanal Editora.



#### **Pantanal Editora**

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000. Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.  
 Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).  
<https://www.editorapantanal.com.br>  
[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)

## APRESENTAÇÃO

Na era da informação, os avanços tecnológicos ditaram uma nova ordem mundial, determinando novos princípios, alterando antigos conceitos e criando novas áreas do conhecimento humano. Diante disto, as ciências existentes tiveram que se apropriar aos princípios tecnológicos, informatizando-se para poder acompanhar o avanço que a computação propiciou, surgindo a Bioinformática. A palavra “Bioinformática” foi cunhada inicialmente por Pauline Hogeweg em 1979 para estudos de processos de informática em estudos de biologia sistemacional. Há na literatura distintas interpretações sobre a definição de Bioinformática. Na sua definição ampla, a Bioinformática envolve a aplicação de Tecnologias de Informação e de Comunicação (TIC) nas análises de qualquer área da Biologia. De maneira mais restrita, a Bioinformática é a aplicação de informática aos experimentos de Biologia Molecular, ou mais especificamente no manejo da grande quantidade de dados gerados no sequenciamento de DNA, RNA e Genômica, em especial para auxiliar aminoácidos.

Com o desenvolvimento da Bioinformática, suas novas descobertas e os problemas epistemológicos, surge a necessidade de se elaborar modelos matemáticos que possam assumir hipóteses com relação ao fenômeno estudado. São vários os modelos identificados nos problemas computacionais e biológicos, o modelo de Malthus e Verhulst, elaborados para descrever o crescimento de uma população sendo que cada um tem suas próprias limitações em considerar o meio analisado, ambos fazem aproximações na descrição dos fenômenos observados, não chega a ser um fator exato, visto que a biologia é uma ciência que possui componentes complexos.

São vários os processos biológicos que inspiram novos métodos, teorias e técnicas matemáticas. Por exemplo, os algoritmos genéticos que se inspiram nos processos biológicos de seleção, mutação e recombinação, máximos e mínimos de funções de muitas variáveis como as redes neurais que permitem imitar o funcionamento das redes de neurônios. Essa união entre a matemática e as ciências biológicas tem ajudado a desenvolver suas próprias áreas, os sistemas dinâmicos em tempo discreto e em tempo contínuo, probabilidade, estatística e processos estocásticos, equações diferenciais ordinárias e as derivadas parciais, álgebra linear e teoria de grupos são mais exemplos de conteúdos de matemática que foram ganhando espaço através de problemas biológicos.

Uma das grandes dificuldades para o uso da Matemática pelos biólogos, e em menor medida pelos bioinformatas, é a falta de compreensão entre os praticantes dos dois campos, com frequência, vemos muitos biólogos sem nenhum conhecimento matemático e matemáticos que não têm a mínima ideia do que seja Biologia, fazendo com que a colaboração e interação entre essas duas disciplinas se torne cada vez mais difícil. Profissionais capazes de fazer a ponte entre as duas áreas são raros e altamente valorizados, além da falta de capacitação de ambos, pois é incomum visualizarmos a oferta de disciplina para interação dessas duas áreas nos cursos de formação. Desse modo percebemos que não é comum ver biólogos

utilizando números e fazendo cálculos, nem matemáticos que passam horas admirando a natureza, a distância entre esses dois tipos de disciplinas até existem, mas estão longe de ser distintas, um número cada vez maior de perguntas do mundo biológico está encontrando respostas no universo matemático, fazendo com que a disciplina de Matemática, que era conhecida como um bicho-de-sete-cabeças, pudesse se reinventar e combinar com muitas outras disciplinas, de modo que com essa interdisciplinaridade possa facilitar a aprendizagem de conteúdos matemáticos e biológicos entre outras áreas da educação.

Também se defende que Bioinformática aplica os princípios da Ciência da Informação para interpretar dados biológicos, enquanto a Biologia Computacional aplica os algoritmos matemáticos e computacionais aos experimentos biológicos. Os recursos fundamentais da bioinformática são os programas de computadores e os bancos de dados disponíveis na internet, ação fundamental para a análise de sequências de DNA e proteínas. Esta ferramenta é capaz de promover o aumento da velocidade na análise de sequências de DNAs de diferentes fontes, na comparação de variabilidades e na previsão de resultados de análises.

A bioinformática está sendo utilizada em diversas áreas como, a construção de banco de dados e a mineração de dados com o propósito de tratar esses dados biológicos brutos. A bioinformática se estabeleceu como uma nova área do conhecimento, graças a progressiva necessidade de desenvolver programas computacionais que permitam identificar sequências de genes, prever a configuração tridimensional de proteínas, distinguir inibidores de enzimas, organizar e relacionar informação biológica, classificar proteínas homólogas, determinar árvores filogenéticas, analisar experimentos de expressão gênica, design de drogas entre outras.


Anteriormente ao surgimento da bioinformática, o sequenciamento de DNA era realizado manualmente, demandando dos sequenciadores muito tempo de trabalho. Além disso, com o tempo, houve um aumento na quantidade de dados, surgindo assim, a necessidade de manter esses dados acessíveis e organizados. Nessa circunstância, a bioinformática foi desenvolvida para atender, num curto espaço de tempo, essa necessidade.











O presente trabalho teve como objetivo contextualizar o uso de algoritmos matemáticos pela bioinformática, explicitando seus conceitos e avanços nas pesquisas dos autores envolvidos, abordando também a importância destes para a saúde.

## SUMÁRIO

<b>Apresentação .....</b>	<b>4</b>
<b>Capítulo I.....</b>	<b>7</b>
O uso de softwares com algoritmos matemáticos em análises de metatranscriptoma: o exponencial impacto do <i>big data</i> na saúde humana	7
<b>Capítulo II .....</b>	<b>20</b>
Probióticos: mineração de dados evidencia como uma microbiota intestinal saudável ajuda a combater infecções respiratórias virais agudas, similares à Covid-19	20
<b>Capítulo III.....</b>	<b>37</b>
Remdesivir: mineração de dados e bioinformática sugerem ação no controle do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-Cov-2)	37
<b>Capítulo IV .....</b>	<b>51</b>
O metatranscriptoma em alimentos: o impacto estatístico da expressão gênica do microbioma na saúde humana	51
<b>Capítulo V .....</b>	<b>64</b>
Bioinformática e kefir: quais os benefícios na saúde humana do probiótico mais antigo já descoberto?	64
<b>Índice Remissivo.....</b>	<b>84</b>
<b>Sobre o Organizador .....</b>	<b>85</b>

## Bioinformática e kefir: quais os benefícios na saúde humana do probiótico mais antigo já descoberto?

 10.46420/9786588319543cap5

Diego Lisboa Rios<sup>1\*</sup>   
Silvia de Siqueira Costa<sup>2</sup>   
Thiago Araújo Andrade<sup>3</sup>   
Paula Margarita Salazar Torres<sup>4</sup>   
Lucas Roberto da Silva<sup>5</sup>   
Pedro Gontijo Carneiro<sup>6</sup>   
Kerley dos Santos Alves<sup>7</sup>   
Welington Ribeiro Aquino Marques<sup>8</sup>   
João Batista Matos Júnior<sup>9</sup>   
Fabyola Antunes Gonçalves Souza<sup>10</sup> 

### INTRODUÇÃO

Os produtos lácteos fermentados são há muito tempo associados à capacidade de conferir benefícios à saúde daqueles que os consomem regularmente. Foi a pesquisadora Ellie Metchnikoff quem teorizou pela primeira vez o impacto desses produtos na microbiota bacteriana do intestino (Metchnikoff, 1908). De fato, muitos alimentos que contêm probióticos normalmente são ingeridos através de produtos lácteos fermentados consumidos por centenas de anos, como iogurte, koumiss e kefir (Correa Franco et al., 2013). Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO)/Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro (FAO/WHO, 2002). Alimentos probióticos devem ser consumidos com quantidade de microrganismos suficientes para passar com segurança ao trato gastrointestinal, podendo também vir na forma de suplementos, como pílulas.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - MG.

<sup>2</sup> Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Divinópolis - MG.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - MG.

<sup>4</sup> Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Divinópolis - MG.

<sup>5</sup> Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Divinópolis - MG.

<sup>6</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte - MG.

<sup>7</sup> Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto - MG.

<sup>8</sup> Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto - MG.

<sup>9</sup> Instituto Federal do Acre (IFAC), Rio Branco - AC.

<sup>10</sup> Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto - MG.

\* Autor(a) correspondente: lisboa.zootec@gmail.com



Existem vestígios do consumo de leite fermentado por kefir no Oriente Médio, desde antes da era fenícia (3000 a.C.). Embora não seja tão popular como outros produtos lácteos fermentados, como iogurte e queijo, o kefir foi originalmente consumido por comunidades nas montanhas do Cáucaso e associado à benefícios à saúde por centenas de anos. A bebida em si normalmente tem uma textura levemente viscosa com sabor ácido, baixos níveis de álcool e, em alguns casos, leve carbonatação. Tradicionalmente, o kefir é feito com leite de vaca, mas pode ser feito com leite de outras fontes, como leite de cabra, ovelha, búfalo ou soja (Liu et al., 2006). Uma das características que distinguem o kefir de muitos outros produtos lácteos fermentados é a exigência da presença de um grão de kefir na fermentação (Carasi et al., 2015). Os grãos de kefir são matrizes compostas de proteínas e polissacarídeos de origem microbiana, juntamente com comunidades de espécies bacterianas e fúngicas essenciais para a fermentação da bebida (Iraporda et al., 2014). Tradicionalmente a fermentação era iniciada pela adição de grãos de kefir ao leite ainda não fermentado em bolsas de pele de ovelha ou cabra (Liu et al., 2006). A produção comercial em escala industrial raramente utiliza grãos de kefir para fermentação, mas usa culturas iniciais de microrganismos que foram isolados de grãos de kefir, ou kefir para fornecer outros produtos como queijo (Hong et al., 2011). Embora esse kefir produzido industrialmente possa ter seus próprios benefícios à saúde, pesquisas que examinam esses benefícios ainda não foram publicadas.

Assim, qualquer kefir referido nesta revisão foi produzido de maneira tradicional, ou seja, usando os grãos de kefir. Além da população microbiana presente no kefir, estas bebidas também contêm produtos de fermentação em abundância, como ácidos orgânicos e vários compostos aromatizantes voláteis, incluindo etanol, acetaldeído e diacetil (Güzel-Seydim et al., 2000). O kefirano, um importante exopolissacarídeo produzido como parte do processo de fermentação, é exclusivo do kefir. O kefirano compõe uma grande porção do próprio grão de kefir e também é encontrado dissolvido na fase líquida, onde contribui para a reologia, cremosidade e textura do produto acabado (Tsai et al., 2012).

## REVISÃO DE LITERATURA

### *Imunomoduladores*

Uma das principais maneiras pelas quais os produtos probióticos, como o kefir, são capazes de produzir benefícios à saúde é através da modulação do sistema imunológico gastrointestinal. Quando camundongos jovens inoculados intraduodenalmente com toxina da cólera (CT) foram alimentados com kefir, os níveis de IgA anti-CT no soro aumentaram, assim como os níveis de secreção de anti-CT IgA nos adesivos de Peyer, nos linfonodos mesentéricos, no baço. e a lâmina própria intestinal em comparação com a TC (Carasi et al., 2015). Esse mesmo efeito, no entanto, não foi observado em camundongos mais velhos submetidos ao mesmo tratamento, sugerindo que qualquer mecanismo responsável pela mudança observada nos camundongos jovens não está mais presente nos camundongos senescentes ou requer uma

dose muito maior de kefir em camundongos para ativá-lo. Estudos adicionais sobre o mecanismo, bem como investigações com camundongos de meia idade, são necessários para fornecer mais informações sobre esse fenômeno. Ainda assim, diversos trabalhos investigaram o efeito imunomodulatório do kefir (Tabela 1).

**Tabela 1.** Relação das pesquisas realizadas demonstrando o efeito imunomodulatório do Kefir.

Modelo/ hospedeiro	Probiótico/ Porção do Kefir	Patógeno	Resultado	Autor
Camundongos C57BL/6	Bebida de Kefir.	<i>Giardia intestinalis</i>	Mitigou a capacidade do patógeno <i>de</i> suprimir a resposta inflamatória. Aumentos nos níveis de expressão de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , e níveis mais altos de células positivas para IgA e positivas para R <sub>c</sub> Fc $\epsilon$ .	(Correa Franco et al., 2013)
Camundongos	Bebida de Kefir.	-	Aumento nas células IgA, IgG, e nos níveis de IL-4, IL-10, IL-6 e IL-2 que promovem uma resposta Th2.	(Vinderola et al., 2005) *
Camundongos	Grão de Kefir.	-	Aumento nos níveis de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, e nos níveis de IL-1 $\alpha$ , IL-10 e IL-6 em células.	(Vinderola et al. 2006) **
<i>in vitro</i>	<i>Lactobacillus</i> spp. isolados do Kefir.	-	Induzem níveis mais altos de secreção de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-8, IL-12 e diminuem a resposta de <i>ccl20</i> em células Caco-2, agonistas de receptores Toll-like (TLR).	(Carasi et al., 2015) ***
Camundongos	<i>Lactobacillus kefirano</i> isolados do Kefir.	-	Diminuiu os níveis de citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ e IL-12, enquanto aumenta simultaneamente o nível da citocina anti-inflamatória IL-10, inibindo a produção de IL-12 e IL-1 $\beta$ .	(Hong et al., 2009)

Camundongos	<i>L. kefirano</i> <i>faciens</i> isolados do Kefir.	-	Melhora da colite induzido por DSS e das respostas Th1 a agonistas de TLR em camundongos livres de germes, aumentando a produção de IFN- $\gamma$ e IL-12 após estimulação.	(Chen et al., 2013)
Camundongos	<i>L. kefirano</i> <i>faciens</i> isolados do Kefir.	-	Diminuiu a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$ , enquanto aumentava a produção de IL-10.	(Chen et al., 2012) ****
<i>in vitro</i> Caco-2-ccl20: luc	Fração livre de células do kefir.	Proteína flagelar FliC de Salmonella.	Modulou respostas imunes inatas, diminuindo a ativação das células Caco-2-ccl20: luc que foram estimuladas pelo patógeno.	(Iraporda et al., 2014) *****
<i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>	Kefir inteiro, frações de kefir ou organismos isolados.	-	Mudança da resposta imune Th1 para uma resposta Th2, além de aumentos nos níveis de IgA.	(Carasi et al., 2015)
Camundongos <i>germfree</i> (GF)	Bebida de Kefir.	-	Único estudo que indica resposta Th1 aumentada.	(Chen et al., 2013) *****

\* Curiosamente, aumentos em IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$  e IL-12 (todos pró-inflamatórios que promovem resposta Th1) foram observados apenas em camundongos alimentados com kefir pasteurizado.

O aumento de citocinas pró-inflamatórias nos grupos de kefir pasteurizado foi provavelmente devido à integridade da parede celular reduzida das células mortas pelo calor, expondo mais produtos microbianos inflamatórios. O fato de o kefir pasteurizado ter sido capaz de provocar um efeito mostra que os mecanismos por trás dessa modulação imune não são totalmente dependentes das células vivas e podem ser devidos aos metabólitos presentes no kefir (Iraporda et al., 2014). No entanto, deve-se notar que, neste estudo, as células vivas tiveram um impacto geralmente mais substancial, pois o kefir foi capaz de conferir um efeito semelhante a 1/10 da concentração e sem provocar uma resposta imune pró-inflamatória (Vinderola et al., 2005)

\*\* Quando alimentados com camundongos por mais de 2 a 7 dias, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  aumentaram precocemente na alimentação, no entanto, diminuíram rapidamente de volta aos níveis de controle no dia 7, juntamente com IL-1 $\alpha$ , enquanto os níveis de IL-6 e IL-10 permaneceram altos durante os 7 dias de período de alimentação (Vinderola et al. 2006).

\*\*\* Em geral, linhagens de *L. kefir* que induziram menores taxas de TNF- $\alpha$ /IL-10 e maiores de IL-10/IL-12 mostraram uma diminuição muito maior na resposta pró-inflamatória da ccl20 à estimulação com flagelos bacterianos, indicando a importância de IL-10 na promoção de uma resposta Th2 enquanto inibe simultaneamente a resposta pró-inflamatória Th1. camundongos alimentados com *L. kefir* por um período de 21 dias mostrou perfis alterados de expressão gênica no íleo, cólon, adesivos de Peyer e linfonodos mesentéricos, com citocinas pró-inflamatórias como IFN- $\gamma$  e IL-23 sendo sub-reguladas e IL-10 sendo sub-regulada (Carasi et al., 2015). Isto indica ainda que os lactobacilos isolados do kefir têm a capacidade de suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias enquanto promovem a produção de citocinas anti-inflamatórias.

\*\*\*\* Este efeito também foi dependente do TLR-2, pois *L. kefirano* M1 foi incapaz de melhorar a colite por DSS em camundongos *knockout* para TLR-2 (Chen et al., 2012).

\*\*\*\*\* Um dos mecanismos prováveis foi revelado quando se descobriu que uma solução de ácido láctico 100 mM a pH 7, era capaz de provocar um nível comparável de modulação imune em células estimuladas por FliC, quando pré-incubadas com a solução. Verificou-se também que a solução de ácido láctico diminuiu o nível de ativação de NF- $\kappa$ -B nas células Caco-2 estimuladas com FliC e foi capaz de regular a expressão das citocinas pró-inflamatórias ccl20, IL-8, CXCL 2 e CXCL 10 sem afetar os genes envolvidos na função normal dos enterócitos. Estes resultados indicam quão importantes são os metabólitos produzidos

durante a fermentação para a capacidade do kefir de provocar respostas ou efeitos benéficos no hospedeiro (Iraporda et al., 2014).

\*\*\*\*\* Isso pode explicar a diferença nos achados, pois é bem possível que as observações dos camundongos *germfree* (GF) tenham mais a ver com a introdução de uma população bacteriana no intestino do que com as espécies bacterianas específicas que compunham essa população. O fato de a maioria dos estudos também observarem aumentos em algumas citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ou IL-12, pode ser explicado por uma reação inicial do sistema imunológico a agonistas comuns de TLR presentes, que foram ao final suprimidos após uma maior interação com as células imunes do trato GI (Chen et al., 2013).

### **Antialérgicos**

Doenças alérgicas, como asma e alergia alimentar, estão há décadas em ascensão em países desenvolvidos (Sjogren et al., 2009). Muitas alergias, especialmente aquelas relacionadas à alimentação, são desenvolvidas precocemente, durante os primeiros 2 anos de vida (Tsai et al., 2012). Embora a maioria das alergias alimentares desenvolvidas no início da vida não persistam, algumas podem se tornar condições permanentes ao longo da vida (Tsai et al., 2012). Trabalhos recentes mostraram que um fator cada vez mais importante na determinação de uma criança propensa a desenvolver doenças alérgicas, seja alergia alimentar ou asma, é o nível de complexidade dos organismos presentes na microbiota intestinal (Hong et al., 2011). A Tabela 2 compila alguns trabalhos relacionando o uso de probiótico, ou alguma porção do kefir, com a modulação de alergias.

**Tabela 2.** Ensaios que mostram ação antialérgica de probióticos, kefir.

<b>Ensaio</b>	<b>Probiótico/ Porção do Kefir</b>	<b>Modelo</b>	<b>Resultado</b>	<b>Autor</b>
Humanos (1 semana - 5 anos)	<i>Bifidobacterium</i> ssp. e <i>Lactobacillus</i> do grupo 1	-	Crianças que desenvolveram alergias tinham menores colônias de organismos citados em sua microbiota intestinal durante os primeiros 2 meses de vida.	(Sjogren et al., 2009)
Humanos (0 - 1 ano)	<i>Bifidobacterium</i> ssp.	-	Suplementação do organismo na alimentação parece diminuir a inflamação intestinal em crianças com alergias pela redução de bacteroides.	(Kirjavainen et al., 2002)

<i>in vivo</i> Camundongos BALB/c	Kefir tradicional e de leite de soja	Modelo de alergia alimentar, sensibilizados pela ovoalbumina (OVA)	Administração oral do kefir reduziu alergia alimentar pelo aumento da colonização de bifidobactérias e lactobacilos, além de suprimir a resposta IgE e IgG1 anti-OVA.	(Liu et al., 2006)*
<i>in vitro</i> Células mononucleares do sangue periférico (CMSPs)	Bactérias ácido lácticas (BALs)	-	A adição de BALs em culturas de CMSPs resultou na redução de IL-4, indutor de resposta Th2, e no aumento de IFN- $\gamma$ , repressor de resposta TH2.	(Tsai et al. 2012)**
<i>in vivo</i> Camundongos BALB/c	Bactérias ácido lácticas (BALs)	Modelo de alergia alimentar, sensibilizados pela OVA	A alimentação contendo BALs reduziu, tanto a IgE total, quanto IgE específica para OVA, em comparação ao grupo que não recebeu o probiótico.	(Tsai et al. 2012)**
<i>in vivo</i> Camundongos BALB/c	Kefir	Modelo de asma, vias aéreas sensibilizadas pela OVA	A administração do kefir mostrou redução da hiper-responsividade das vias aéreas, do número de células inflamatórias, das citocinas da resposta Th2 e dos níveis de IgE total.	(Lee et al., 2007)
<i>in vitro</i> Esplenócitos de BALB/c	<i>L. kefiranofaciens</i> e <i>L. kefiri</i> isolados de Kefir e inativados por calor.	-	Mesmo após a inativação, a administração resultou na aumento de citocinas da resposta Th1, como IFN- $\gamma$ e TNF- $\alpha$ , IL- 12 e IL-1 $\beta$ .	(Hong et al., 2010)
<i>in vivo</i> Camundongos BALB/c	<i>L. kefiranofaciens</i> e <i>L. kefiri</i> isolados de Kefir e inativados por calor.	Modelo de alergia alimentar, sensibilizados pela OVA	Além da modulação da resposta Th1/Th2, o grupo tratado reduziu os níveis de IgE anti-OVA no soro.	(Hong et al., 2010)

Houve também um aumento na detecção das células T reguladoras no baço.

<i>in vivo</i> Camundongos BALB/c	L. <i>kefirano</i> faciens e L. <i>kefiri</i> isolados de Kefir e inativados por calor.	Modelo de asma, vias aéreas sensibilizadas pela OVA	A administração foi capaz de reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias, de citocinas da resposta Th2, como IL-4, IL-6, IL13. e ccl20 nos esplenócitos, de IgE anti-OVA no soro, da citocina associada à resposta Th17, IL-17, além dos níveis de células T reguladoras presentes no baço.	(Hong et al., 2011)
---	---	---	--	---------------------

\* Liu e colaboradores (2006), apresentaram um modelo de alergia alimentar em camundongos BALB/c através da injeção intraperitoneal de ovoalbumina (OVA). OVA, principal proteína encontrada no ovo.

\*\* Um dos principais mecanismos por trás da alergia alimentar é um desequilíbrio na proporção de células Th1/Th2, levando a uma resposta IgE aumentada (Tsai et al. 2012).

Embora todos esses estudos revelem um padrão consistente, é interessante notar que muitos dos perfis de citocinas estão em forte contraste com os encontrados em estudos sem sensibilização ou desafio ao antígeno. Isso destaca a complexidade do sistema imunológico e a necessidade de um equilíbrio entre as diferentes reações possíveis, como as respostas Th1 e Th2. O fato do kefir poder induzir mudanças no sistema imunológico em ambas as direções é promissor, pois pode significar que os diversos organismos no kefir são capazes de regular esse equilíbrio no sistema imunológico. Isso pode ser em parte devido ao aumento do número de células T reguladoras observadas em alguns desses estudos, já que essas células desempenham um papel importante na manutenção da tolerância e na supressão de respostas imunes inflamatórias desnecessárias (Chen et al., 2013).

### ***Metabolismo do colesterol e inibição da eca***

Devido à microbiota altamente complexa do kefir, há uma infinidade de organismos e produtos metabólicos presentes no leite fermentado. Essa combinação de organismos microbianos e metabólitos vivos contribui para uma ampla gama de efeitos atribuídos ao kefir, muitos dos quais são benefícios à saúde. A doença cardiovascular (DCV) é uma das principais causas de morte no ocidente, com altos níveis de colesterol sérico sendo um importante fator de risco para a doença (Tabela 3). A dieta pode desempenhar um papel importante no gerenciamento dos níveis séricos de colesterol e, portanto, os riscos de contrair DCV (FAO/WHO, 2002).

**Tabela 3.** Resultados de pesquisas que corroboram para efeito redutor de níveis séricos de colesterol e inibição da ECA causados pelo Kefir.

Ensaio	Probiótico/Porção do Kefir	Resultado	Autor
Método colorimétrico de o-ftalaldeído	Grãos de Kefir do tipo A, B, C e P originados da Iugoslávia, tipo M da Hungria e tipo K do Cáucaso inoculados com leite integral instantâneo.	Reduziu os níveis de colesterol presentes entre 41 e 84% após 24 horas de fermentação e mais 48 horas de armazenamento.	(Vujičić et al., 1992)*
<i>In vivo</i> Camundongos albinos	Iogurte contendo soro de leite condensado hidrolisado com lactose e iogurte com <i>Bifidobacterium bifidum</i> 2715	Após 30 dias, a alimentação reduziu os níveis de colesterol sérico significativamente.	(Serafini et al., 2014).
Método colorimétrico de o-ftalaldeído	<i>Kluyveromyces marxianus</i> linhagem K1 e linhagem M3 fermentado em meio de lactose de batata.	Após 20 horas, os níveis de colesterol diminuíram de 70 a 99% com um aumento proporcional significativo da atividade de hidrólise do sal biliar (BSH).	(Liu et al., 2012)**
<i>In vivo</i> Hamsters sírios dourados machos	Leite desnatado reconstituído e leite de soja inoculado com 5% de grãos de kefir	Reduziram o triacilglicerol sérico e o colesterol total após 8 semanas, melhorando o índice aterogênico. Níveis de secreção de ácido biliar fecal e colesterol aumentaram significativamente.	(Liu et al., 2006)***
<i>In vivo</i> Camundongos machos Sprague-Dawley (SD) e homens voluntários adultos saudáveis	Leite de fermentado com o probiótico <i>B. longum</i> linhagem BL1 (Moringa Milk Industry Co.) e iniciadores comuns de iogurte.	Após 4 semanas, a concentração de colesterol no fígado foi reduzida e os níveis de secreção de ácido biliar fecal e colesterol aumentaram significativamente nos dois grupos.	(Xiao et al., 2003).****
<i>In vivo</i> Camundongos machos SD	Pó liofilizado de <i>Lactobacillus plantarum</i> MA2, isolado de grãos de kefir de Taiwan (chamados Hsinchu, Mongólia e Ilan).	Redução significativa após 5 semanas de níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol, triglicerídeos, colesterol hepático e triglicerídeos, em conjunto com a secreção aumentada de colesterol fecal.	(Wang et al., 2009).

<i>In vivo</i> Camundongos machos SD	<i>L. plantarum</i> Lp09 e Lp45 isolados de grãos de Kefir.	Redução significativa após 4 semanas dos níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol, triglicerídeos, colesterol hepático e triglicerídeos, juntamente com uma maior secreção de colesterol nas fezes.	(Huang et al., 2013)
<i>In vivo</i> Camundongos SD	<i>L. plantarum</i> Lp27 isolado de grãos de kefir tibetano.	Reduziu significativamente as concentrações de colesterol total sérico, colesterol de lipoproteína de baixa densidade e triglicerídeos.	Huang et al. (2013)
<i>In vitro</i> Células Caco-2	<i>L. plantarum</i> Lp27 isolado de grãos de kefir tibetano.	Inibiu a absorção de colesterol através da regulação negativa da expressão de Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) em células Caco-2.	Huang et al. (2013)
<i>In vivo</i> Camundongos SD	<i>L. acidophilus</i> LA15, <i>L. plantarum</i> B23 e <i>L. kefir</i> . isoladas de grãos de kefir tibetano.	Os níveis de colesterol total, triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade no soro foram significativamente diminuídos após 4 semanas, junto com o aumento da secreção de colesterol fecal e ácido biliar.	Zheng et al. (2013)
<i>In vitro</i> Células Caco-2	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA15, <i>L. plantarum</i> B23 e <i>L. kefir</i> D17	As linhagens expressaram alta aderência em células Caco-2 e mostraram atividade potencial de hidrólise do sal biliar (BSH), assimilação e capacidade de co-precipitação do colesterol.	Zheng et al. (2013)
<i>In vivo</i> Camundongos Wistar machos	KM-WC (Células Inteiras de levedura inoculadas com <i>K. marxianus</i> YIT 8292) e KM-W (frações de parede celular enriquecida de <i>K. marxianus</i> YIT 8292).	Após 14 dias, os níveis de colesterol no plasma e no fígado foram reduzidos, além de aumentar a excreção fecal de esteróis e ácidos biliares, e a concentração de ácidos graxos de cadeia curta no ceco.	(Yoshida et al., 2005)*****
<i>In vivo</i> Camundongos espontaneamente hipertensos e propensos a derrame (SHRSP/Hos)	K-R, kefirano isolado da cultura de <i>L. kefiranofaciens</i> em meio RH.	O kefirano reduziu significativamente após 30 dias os níveis de colesterol total sérico, LDL-colesterol sérico, triglicerídeos séricos, colesterol hepático e triglicerídeos hepáticos, além de ter efeitos significativos sobre a pressão arterial, glicose sanguínea e constipação.	(Maeda et al., 2004)



Ensaio espectrofotométrico de Cushman e Cheung	Leite enriquecido com caseína fermentado por <i>Lactobacillus helveticus</i> CP790 cultivado com grãos de Kefir comercial (Torula) que continham bactérias ácido lácticas (LAB)	Dois pequenos peptídeos com sequência “PYVRYL” e “LVYPF <sup>+</sup> IGPIP <sup>N</sup> ” liberados da caseína durante o processo de fermentação mostraram uma potente atividade inibitória da ECA com valores de IC50 de 2,4 e 27,9 µM, respectivamente.	(Quiros et al., 2005)
Homens adultos levemente hipercolesterolêmicos	Dietas auto-selecionadas, suplementadas com 500 mL / d de kefir (Liberty Co, Candiac, Quebec) ou leite.	Sem alterações significativas nas concentrações séricas totais de colesterol, após 4 semanas.	St-Onge et al. (2002)*****
<i>In vivo</i> Camundongos Wistar fêmeas	Grãos de kefir obtidos de uma residência particular em Navarra, Espanha, inoculados em gordura total de leite de vaca processada.	Não encontrou diferenças significativas no colesterol sérico após 22 dias	(Urdaneta et al., 2007)*****

\* Método o-ftalaldeído: Originalmente descrito para a medição do colesterol do plasma sanguíneo humano; saponificação de lipídios plasmáticos por KOH alcoólico obtido por extração de material insaponificável em hexano, secagem do extrato sob nitrogênio e desenvolvimento de cor com reagente o-ftalaldeído em meio ácido.

\*\* O BSH desconjuga os ácidos biliares e, como os sais biliares desconjugados são menos solúveis e reabsorvidos com menos eficiência do lúmen intestinal, isso leva ao aumento da excreção de sal biliar nas fezes.

\*\*\* Aterogênico: Proporção entre colesterol não HDL e colesterol HDL. O efeito de redução do colesterol foi independente de os hamsters terem sido alimentados com dieta livre de colesterol ou enriquecida com colesterol indicando que a alimentação com kefir alterou o metabolismo endógeno do colesterol.

\*\*\*\* Iniciadores de iogurte: *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*

\*\*\*\* Este efeito mostrou-se específico para α-manano e β-glucano presentes na parede celular de *K. marxianus*.

\*\*\*\*\* Embora os dois últimos estudos pareçam conflitar com outros achados, isto pode ser em grande parte devido ao fato de que diferentes grãos de kefir foram usados para cada um desses estudos. Além disso, Liu e colaboradores (2006) revelaram em estudo com duração de 8 semanas, enquanto St-Onge e colaboradores (2002) e Urdaneta e colaboradores (2007) tiveram prazos de 4 semanas e 22 dias, respectivamente. Pode ser significativo que, no estudo de pacientes hipercolesterolêmicos, tenha sido observado um aumento no ácido propiônico fecal. Demonstrou-se que o ácido propiônico inibe a incorporação de acetato no triacilglicerol e colesterol plasmático (Zheng et al., 2013). Assim, um efeito hipocolesterolêmico poderia ter sido observado se o estudo continuasse por um período mais longo.

### Exclusão de patógenos

Uma das principais maneiras pelas quais produtos alimentares contendo probióticos podem exercer efeitos benéficos é alterar a microbiota intestinal. Isso pode ser feito através da introdução de novas espécies ou linhagens no trato gastrointestinal ou promovendo o crescimento de microrganismos benéficos que já estão presentes (prebióticos). Alguns exemplos são apresentados na Tabela 4.

Em vários estudos, o consumo de kefir ou kefirano em um modelo animal tem sido associado a um aumento de microrganismos considerados benéficos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, ao mesmo tempo em que diminui espécies microbianas nocivas, como *Clostridium perfringens* (Liu et al., 2006).

**Tabela 4.** Efeito antagônico do kefir e seus derivados sobre patógenos.

<b>Modelo/ hospedeiro</b>	<b>Probiótico/ Porção do Kefir</b>	<b>Patógeno</b>	<b>Resultado</b>	<b>Autor</b>
Camundongos C57BL/6	Bebida de Kefir.	<i>G. intestinalis</i>	Capaz de reduzir a gravidade da infecção por <i>Giardia intestinalis</i> , com o mecanismo relatado sendo através da modulação do sistema imunológico.	(Correa Franco et al., 2013)
Camundongos	<i>Lactobacillus</i> isoladas de kefir.	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> e <i>Escherichia</i> <i>coli</i> O157: H7	Foi demonstrado que linhagens específicas aderem às células Caco-2 e inibem a aderência dos patógenos.	(Huang et al. 2013)*
Camundongos BALB/c	<i>L. kefirano</i> M1	<i>E. coli</i> O157: H7	Mostraram sintomas reduzidos de infecção, incluindo danos intestinais e renais, translocação bacteriana e penetração da toxina Shiga, bem como aumento das respostas <i>IgA</i> da mucosa específicas para EHEC.	(Chen et al., 2013)
<i>in vitro</i>	Bebida de Kefir.	<i>E. coli</i> O157: H7	Observaram que os isolados do kefir têm a capacidade de proteger as células Vero da toxina Shiga tipo II produzida pelo patógeno, levando a níveis mais baixos de morte celular.	(Kakisu et al., 2013)
<i>in vitro</i>	Bebida de Kefir.	<i>Bacillus cereus</i>	Inibiu a capacidade dos fatores extracelulares do patógeno de causar danos às células Caco-2.	(Kakisu et al., 2007)

<i>in vitro</i>	Bebida de Kefir.	-	Além de regular a composição microbiana, o kefir pode alterar a atividade da microbiota. Foi demonstrado que certas linhagens de <i>Bifidobacterium</i> exibem aumentos na taxa de crescimento quando cultivadas em kefir e mudanças na expressão gênica também foram observadas.	(Serafini et al., 2014)**
-----------------	------------------	---	---	---------------------------

\* A capacidade dessas espécies de *Lactobacillus* se ligarem às células Caco-2 ilustra um provável mecanismo para o aumento de espécies de *Lactobacillus* observadas na microbiota fecal de camundongos alimentados com kefir (Liu et al., 2006; Carasi et al., 2015).

\*\* Essas alterações na expressão gênica resultaram em níveis aumentados de expressão de múltiplos genes associados ao *pil3*, um pilus dependente de Sortase que demonstrou ser extremamente importante para a interação com as células endoteliais do hospedeiro e é também especialmente importante para a adesão e modulação da resposta inflamatória do hospedeiro. Embora este exemplo específico mostre os potenciais efeitos positivos que o kefir pode ter sobre os organismos existentes na microbiota intestinal, ainda não está claro como isso se traduz na complexa população de todo o microbioma (Serafini et al., 2014).

### **Propriedades antibacterianas e antifúngicas**

O kefir e linhagens de microrganismos associadas ao kefir mostraram uma infinidade de atividades antibacterianas e antifúngicas (Tabela 5). O leite fermentado com kefir foi testado em experimentos de difusão em disco contra uma ampla variedade de espécies bacterianas e fúngicas patogênicas, e se constatou ter atividade antimicrobiana igual a ampicilina, azitromicina, ceftriaxona, amoxicilina e cetoconazol contra muitas dessas espécies (Zanirati et al., 2015). Além dos efeitos antimicrobianos do leite fermentado com kefir, também existem microrganismos específicos que exercem propriedades antimicrobianas por conta própria.

**Tabela 5.** Correlação da atividade antimicrobiana isoladas a partir do Kefir.

<b>Probiótico/ Porção do Kefir</b>	<b>Substância produzida</b>	<b>Patógeno</b>	<b>Resultado</b>	<b>Autor</b>
<i>L. plantarum</i> ST8KF	Bacteriocina ST8KF.	<i>Enterococcus mundtii</i> e <i>Listeria innocua</i>	Exibe atividade bacteriostática, e não é produzida em níveis elevados durante as fases iniciais de produção do Kefir.	(Powell et al., 2007)

<i>L. acidophilus</i> , <i>L. kefiranofaciens</i> e <i>S. thermophilus</i> ,	-	<i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>S. flexneri</i> , <i>P. aeruginosa</i> e <i>Y. enterocolitica</i>	Mostraram atividade antimicrobiana contra uma gama de patógenos quando submetidos ao teste de ponto de ágar.	(Golowczyc et al., 2008)*
Lactobacilos derivados do Kefir	-	<i>S. typhimurium</i> e <i>E. coli</i> .	Indicaram atividade antimicrobiana em testes <i>in vitro</i> .	(Golowczyc et al., 2008)*
<i>L. lactis</i>	Lacticina 3147	<i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>C. sporogenes</i> , <i>C. tyrobutyricum</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>L. innocua</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> e <i>C. difficile</i>	A lacticina 3147 é produzida por uma linhagem de <i>L. lactis</i> isolada do kefir e possui ampla atividade antimicrobiana.	(Rea et al. 2007)
<i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>tolerans</i> estirpe fonte FX-6	Bacteriocina F1	<i>S. aureus</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> e <i>Aspergillus niger</i>	Primeira linhagem produtora de bacteriocina com amplo espectro antimicrobiano para inibir fungos e bactérias.	(Miao et al., 2014)
<i>L. kefir</i> B6	-	<i>L. monocytogenes</i>	Exibe atividade antimicrobiana na presença de galactooligosacarídeo <i>in vitro</i> , no entanto, esse efeito não foi observado com <i>E. coli</i> e, nesse caso, uma investigação mais aprofundada do mecanismo dessa inativação é necessário	(Likotrafiti et al., 2015)*
<i>L. lactis</i> e <i>Lb. paracasei</i>	Substância semelhante a bacteriocina	<i>E. coli</i> , <i>S. enterica</i> , <i>S. aureus</i> e <i>L. monocytogenes</i>	Faz-se necessário mais trabalhos para melhor caracterizar essas substâncias e determinar o alcance de seus antimicrobianos. atividade, bem como sua novidade.	(Leite et al. 2015)
<i>L. kefiranofaciens</i> 8U	BAL	<i>P. aeruginosa</i> , <i>L. monocytogenes</i> e <i>E. faecalis in vitro</i>	Pesquisas posteriores se fazem necessária para elucidar o mecanismo de inibição.	(Zanirati et al., 2015)

\* É provável que a capacidade do meio seja aumentada com hidróxido de sódio, sais e ácidos orgânicos presentes no filtrado, ao ponto que a cultura *L. monocytogenes* seja inibida pelos seus próprios resíduos produzidos no metabolismo ácido.

***Efeitos antitumorais***

O Kefir também possui atividade antitumoral significativa contra vários tipos de células cancerígenas (Tabela 6).

**Tabela 6.** Resultados de pesquisas que corroboram para efeito do kefir contra diversos tipos de câncer.

<b>Modelo/hospedeiro</b>	<b>Probiótico/ Porção do Kefir</b>	<b>Tipo de câncer</b>	<b>Resultado</b>	<b>Autor</b>
<i>in vitro</i>	<i>L. kefir</i>	Leucemia mielóide	Foi demonstrado que o probiótico aumenta a apoptose de várias células de leucemia mielóide resistentes a medicamentos, através da ativação em doses adequadas de Caspase 3.	(Ghoneum et al., 2014)
<i>in vitro</i>	Bebida de Kefir.	Câncer gástrico	A fração isenta de células do kefir mostrou atividade antitumoral <i>in vitro</i> , se observou um efeito anti-proliferativo na linha de células de câncer gástrico SGC7901.	(Gao et al., 2013)*
<i>in vitro</i>	Bebida de Kefir.	Câncer gástrico	Além de promover a morte celular em células cancerígenas, efeitos antimutagênicos foram demonstrados em estudos com agentes cancerígenos conhecidos, como metilmetanossulfato, metilazoximetanol, azida sódica, aflatoxina B1 e 2-aminoantraceno, conforme indicado pelo teste de Ames.	(Guzel-Seydim et al., 2006)

Camundongos	Bebida de Kefir.	Sarcomas	Os camundongos com sarcomas de células fusiformes que receberam kefir intraperitoneal reduziram o tamanho do tumor, sendo que em alguns tumores desaparecendo completamente durante um período de tratamento de 20 dias.	(Liu et al., 2012)**
Camundongos	Bebida de Kefir	Câncer de mama	Mostrou que a alimentação com kefir antes da provocação do tumor, resultou em diminuição do tamanho e aumento da apoptose do tumor, e que os níveis de células IgA + e células T CD4 + também foram aumentados. Também apresentaram níveis séricos aumentados de Il-10 e IL-4.	(De Moreno de LeBlanc et al., 2007)***

\* Este estudo demonstrou ainda que a bebida de kefir foi capaz de induzir apoptose em células SGC7901 através da regulação positiva do gene *bax*, do promotor de apoptose e anti-oncogene, e da regulação negativa do gene *bcl-2*, que é um conhecido oncogene inibidor da apoptose (Gao et al., 2013).

\*\* Embora isso seja impressionante, ainda não foi determinado se esses achados podem ser replicados no caso do consumo oral.

Esses estudos mostraram aumentos nas contagens de células imunes e no recrutamento, apontando para um possível mecanismo para a redução do tamanho do tumor. Tais achados são consistentes com outros estudos que mostraram que o kefir é capaz de modular o sistema imunológico no intestino e mostram que as habilidades imunomoduladoras do kefir podem não estar limitadas ao Camundongo gastrointestinal (Hong et al., 2009; Correa Franco et al., 2013).

### ***Cicatrização de feridas***

As propriedades antimicrobianas do kefir podem levar ao seu uso em aplicações não tradicionais. De fato, quando camundongos com feridas abertas inoculadas com *S. aureus* foram tratados com um gel

feito de grãos de kefir, verificou-se que as feridas cicatrizavam a uma taxa muito mais rápida do que a observada em camundongos controle que não receberam tratamento, ou em camundongos que receberam tratamento tradicional (tratamento de 5 mg/kg de emulsão de neomicina-clostebol) (Ghoneum et al., 2014). Verificou-se que os géis feitos com grãos e bebida de kefir são mais eficazes na redução do tamanho da ferida em queimaduras de terceiro grau contaminadas por *P. aeruginosa*, do que o tratamento tradicional com sulfadiazina de prata em um modelo de camundongo com feridas de queimadura (Hong et al., 2011; Zheng et al., 2013). Ainda, um estudo usando como modelo coelhos com ferida aberta contaminada, também se observou que o gel produzido a partir de grãos de kefir resultou em tempos de cicatrização mais rápidos e eliminação mais rápida de infecções (Hong et al., 2011).

Tais reduções no tempo de cura provavelmente são devidos a vários fatores. Um destes é a capacidade do kefir de inibir o crescimento de bactérias e fungos, levando a uma ferida mais limpa, como demonstrado em alguns estudos (Hong et al., 2011; Tsai et al. 2012). Outro fator possível é a capacidade de modular o sistema imunológico e recrutar células imunológicas para ajudar no processo de cicatrização.

### ***Benefícios de saúde do fermento de kefir***

Uma característica única do kefir, tradicionalmente produzido em relação a muitos outros produtos lácteos fermentados produzidos comercialmente, é a presença de uma grande população de leveduras nos grãos de kefir e no leite fermentado por este (Carasi et al., 2015). Embora a maioria dos microrganismos probióticos comercializados sejam bactérias como lactobacillus e bifidobactérias, existem algumas espécies e linhagens de leveduras que são reconhecidas por possuir propriedades probióticas, como *Saccharomyces boulardii* (Rea et al., 2007). *S. boulardii* demonstrou melhorar os sintomas de *Clostridium difficile*, diarreia associada, bem como reduzir a inflamação, alterar o estado imunológico e as reações no intestino, levando à sua adoção como tratamento para a diarreia por *C. difficile* (Rea et al., 2007).

Algumas leveduras do kefir também mostraram atividades imunomoduladoras. Por exemplo a levedura *Kluyveromyces marxianus* B0399 demonstrou ter a capacidade de aderir às células Caco-2 (De Moreno de LeBlanc et al., 2007). Quando co-incubadas com células Caco-2 estimuladas por lipopolissacarídeo (LPS), foi observada uma diminuição significativa na secreção de IL-10, IL-12, IL-8 e IFN- $\gamma$  (De Moreno de LeBlanc et al., 2007). Além disso, *K. marxianus* B0399 provocou uma diminuição na secreção de citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-6 e MIP-1 $\alpha$  quando co-incubadas com PBMCs estimuladas com LPS (De Moreno de LeBlanc et al., 2007). Este mesmo estudo mostrou que, em um sistema de modelo colônico *in vitro*, *K. marxianus* foi capaz de formar estável população, enquanto simultaneamente aumentava os níveis de *Bifidobacterium*. Também foram observados aumentos nos níveis de acetato e propionato de ácidos graxos de cadeia curta. Utilizando a linha celular Caco-2, com um gene repórter *cc/20*, Iraporda e colaboradores (2014) foram capazes de mostrar que várias linhagens de levedura

de *Saccharomyces cerevisiae*, *K. marxianus* e *Issatchenkia* spp. foram capazes de inibir a expressão do gene repórter *cc120* quando incubados com as células antes da estimulação utilizando a proteína flagelar FliC de *Salmonella*. A partir dessas leveduras, *K. marxianus* CIDCA 8154 foi selecionada para testes adicionais, demonstrado possuir a capacidade de inibir os níveis de expressão de *cc120* nas células Caco-2, independentemente da estimulação por FliC, IL-1 $\beta$  ou TNF- $\alpha$ . A linhagem também inibiu a expressão de IL-8 e MIP-2 $\alpha$  em células HT-29 e inibiu a expressão de *cc120* em um modelo intestinal de camundongos, quando administrada antes da estimulação com FliC (Iraporda et al., 2014). Leveduras isoladas de kefir também demonstraram a capacidade de melhorar as propriedades probióticas de espécies bacterianas, melhorando a viabilidade dessas linhagens bacterianas ao longo do tempo em suco gástrico e intestinal simulado, melhorando ainda a adesão de BALs às células Caco-2 *in vitro*. Esse efeito provavelmente ocorre devido à protocooperação de bactérias e levedura do kefir (Zheng et al., 2013).

## CONCLUSÕES FINAIS

Kefir é um produto lácteo fermentado dinâmico com muitos fatores diferentes que afetam os benefícios associados ao seu consumo. Embora o kefir tenha sido associado a benefícios para a saúde por centenas de anos, a forma exata desses benefícios, até recentemente, não tinha sido estudada. O uso de modelos animais e análises *in vitro* permitiram a elucidação de como o kefir impacta positivamente a saúde do hospedeiro. Kefir inteiro, bem como frações específicas e organismos individuais isolados do kefir, fornecem uma infinidade de efeitos positivos quando consumidos. Estes variam desde a melhoria do metabolismo do colesterol e cicatrização de feridas, até a modulação do sistema imunológico e microbioma e até mesmo o alívio potencial de alergias e câncer. Estudos adicionais sobre os mecanismos por trás desses efeitos permitirão aos cientistas entender melhor exatamente como o kefir e outros produtos lácteos fermentados conferem esses benefícios, bem como maneiras mais eficientes de aproveitar essas características fora do próprio kefir. A necessidade de pesquisas adicionais não se aplica apenas aos mecanismos pelos quais o consumo de kefir exerce esses efeitos, mas também a quais organismos ou partes do kefir são responsáveis por cada benefício. A capacidade de combinar as melhores linhagens possíveis, dos melhores organismos de várias fontes de kefir, cria o potencial para maiores benefícios do que os analisados até então.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Carasi P et al. (2015). Impact of Kefir Derived Lactobacillus kefirii on the mucosal immune response and gut microbiota. J. Immunol. Res., 361604.



- Chen Y et al. (2013). Effects of *Lactobacillus kefiranofaciens* M1 isolated from kefir grains on enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection using mouse and intestinal cell models. *J. Dairy Sci.*, 96: 7467–7477.
- Correa Franco M et al. (2013). Administration of kefir-fermented milk protects mice against *Giardia intestinalis* infection. *J. Med. Microbiol* 62 1815–1822. 10.1099/jmm.0.068064-0
- de Moreno de LeBlanc A et al. (2007). Study of immune cells involved in the antitumor effect of kefir in a murine breast cancer model. *J. Dairy Sci.* 90 1920–1928. 10.3168/jds.2006-079
- Gao J et al. (2013). Induction of apoptosis of gastric cancer cells SGC7901 in vitro by a cell-free fraction of Tibetan kefir. *Int. Dairy J.* 30 14–18. 10.1016/j.idairyj.2012.11.011
- Ghoneum M et al. (2014). Apoptotic effect of a novel kefir product, PFT, on multidrug-resistant myeloid leukemia cells via a hole-piercing mechanism. *Int. J. Oncol.* 44 830–837. 10.3892/ijo.2014.2258 [PMC free article]
- Golowczyc MA et al. (2008). Characterization of homofermentative *Lactobacilli* isolated from kefir grains: potential use as probiotic. *J. Dairy Res.* 75 211–217.
- Guzel-Seydim Z et al. (2006). Determination of antimutagenic properties of acetone extracted fermented milks and changes in their total fatty acid profiles including conjugated linoleic acids. *Int. J. Dairy Technol.* 59 209–215.
- Hong WS et al. (2011). Effect of heat-inactivated kefir-isolated *Lactobacillus kefiranofaciens* M1 on preventing an allergic airway response in mice. *J. Agric. Food Chem.* 59 9022–9031.
- Huang Y et al. (2013). *Lactobacillus plantarum* strains as potential probiotic cultures with cholesterol-lowering activity. *J. Dairy Sci.* 96: 2746–2753.
- Iraporda C et al. (2014). The role of lactate on the immunomodulatory properties of the nonbacterial fraction of kefir. *Food Res. Int.* 62: 247–253.
- Kakisu E et al. (2013). *Lactobacillus plantarum* isolated from kefir protects vero cells from cytotoxicity by type-II shiga toxin from *Escherichia coli* O157: H7. *J. Dairy Res.*, 80: 64–71.
- Kirjavainen P et al. (2002). Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut* 51: 51–55.
- Leite A et al. (2015). Probiotic potential of selected lactic acid bacteria strains isolated from Brazilian kefir grains. *J. Dairy Sci.*, 98: 3622–3632.
- Likotrafti E et al. (2015). In vitro evaluation of potential antimicrobial synbiotics using *Lactobacillus kefir* isolated from kefir grains. *Int. Dairy J.*, 45: 23–30.
- Liu H et al. (2012). Effect and (Mechanism) of Cholesterol-Lowering by *Kluyveromyces* from Tibetan Kefir. *Adv. Mater. Res.*, 343–344: 290–1298.

- Maeda H et al. (2004). Structural characterization and biological activities of an exopolysaccharide kefiran produced by *Lactobacillus kefiranofaciens* WT-2BT. *J. Agric. Food Chem.*, 52: 5533–5538.
- Metchnikoff E (1908). *The Prolongation of Life*. New York, NY: Putnam.
- Miao J et al. (2014). Purification and characterization of bacteriocin F1, a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus paracasei* subsp. *tolerans* FX-6 from Tibetan kefir, a traditional fermented milk from Tibet, China. *Food Control*, 42: 48–53.
- Powell JE et al. (2007). Characterization of bacteriocin ST8KF produced by a kefir isolate *Lactobacillus plantarum* ST8KF. *Int. Dairy J.*, 17: 190–198.
- Quiros A et al. (2005). Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of peptides derived from caprine kefir. *J. Dairy Sci*, 88: 3480–3487.
- Rea MC et al. (2007). Antimicrobial activity of lacticin 3,147 against clinical *Clostridium difficile* strains. *J. Med. Microbiol.*, 56: 940–946.
- Serafini F et al. (2014). Kefir fermented milk and kefiran promote growth of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 and modulate its gene expression. *Int. J. Food Microbiol.*, 178: 50–59.
- Sjogren YM et al. (2009). Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin. Exp. Allergy*, 39: 518–526.
- St-Onge MP et al. (2002). Kefir consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: a randomized controlled trial [ISRCTN10820810]. *BMC Complement. Altern. Med.* 2: 1.
- Tsai CC et al. (2012). Oral administration of multiple lactic acid bacteria strains suppressed allergic responses IgE in an ovalbumin-induced allergy BALB/c mouse model. *Afr. J. Microbiol. Res.*, 6: 1206-1212.
- Urdaneta E et al. (2007). Intestinal beneficial effects of kefir-supplemented diet in rats. *Nutr. Res.*, 27: 653–658.
- Vinderola G et al. (2006). Effects of kefir fractions on innate immunity. *Immunobiology*, 211: 149–156.
- Vujičić IF et al. (1992). Assimilation of cholesterol in milk by kefir cultures. *Biotechnol Lett* 14: 847–850.
- Wang Y et al. (2009). 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.*, 84: 341–347.
- WHO (1982). Prevention of coronary heart disease. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 678: 1–53.
- Xiao J et al. (2003). Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. *J. Dairy Sci.*, 86: 2452–2461.

- Yoshida Y et al. (2005). Effects of the cell wall of *Kluyveromyces marxianus* YIT 8292 on the plasma cholesterol and fecal sterol excretion in rats fed on a high-cholesterol diet. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 69: 714–723.
- Zanirati DF et al. (2015). Selection of lactic acid bacteria from Brazilian kefir grains for potential use as starter or probiotic cultures. *Anaerobe*, 32: 70–76.
- Zheng Y et al. (2013). Probiotic properties of *Lactobacillus* strains isolated from Tibetan kefir grains. *PLoS ONE* 8: e69868.

**ÍNDICE REMISSIVO**

**A**

algoritmos, 4, 5, 7, 8, 12, 16, 17  
genéticos, 4

**B**

bactérias, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 53, 54, 56, 57,  
60, 73, 76, 79, 80  
bioinformática, 1, 3, 4, 5, 9, 12, 13, 14, 17, 37,  
56, 64  
biologia computacional, 5

**C**

COVID-19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 33, 37, 38, 39,  
40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49

**D**

de novo, 10, 11, 12, 15, 17, 18, 19, 24  
DNA, 4, 5, 52, 85

**F**

fármaco, 39, 40, 42, 43, 47  
fase, 23, 65

**G**

genoma, 9, 10, 14, 23, 24, 38, 58

**K**

kefir, 54, 55, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72,  
73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85  
KEGG, 13

**L**

*Lactobacillus*, 21, 25, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 54, 56,  
58, 59, 60, 61, 62, 66, 68, 71, 72, 73, 74, 75,  
76, 81, 82, 83

**M**

metagenoma, 11, 52, 53, 54, 57  
metatranscriptoma, 7, 8, 9, 11, 14, 16, 51, 52, 53,  
54, 55, 57, 58, 59, 60, 85  
microbioma, 7, 8, 9, 10, 12, 17, 21, 51, 53, 54,  
55, 57, 59, 60, 75, 81  
mutagênese, 39

**P**

probiótico, 22, 25, 26, 28, 29, 30, 32, 54, 64, 65,  
66, 68, 69, 70, 71, 76, 77, 80  
proteômica, 60

**R**

*reads*, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 54  
Remdesivir, 21, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45,  
46, 47, 48, 49  
RNA-seq, 18, 19, 63

**U**

URI, 23, 27, 28, 30, 31, 32, 33

**V**

vírus, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 32, 33, 37, 38, 39,  
44, 47, 52, 56, 58

## SOBRE O ORGANIZADOR

**Diego Lisboa Rios** 



Graduado em Ciências Biológicas, Matemática, Análise e Desenvolvimento de Sistemas e Zootecnia, com formação complementar em Administração e Marketing, pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG. Pós-graduação *lato sensu* em Gestão e Docência no Ensino Superior pela Faculdade de Teologia e Ciências Humanas - FATECH. Mestrado em Biologia Molecular no curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de São João del Rei - UFSJ, onde desenvolveu projetos relacionados a síntese translesão do DNA, expressão e purificação de proteínas recombinantes. Doutorado pela Pós-Graduação em Genética, Área de Concentração: Genética Molecular, de Microrganismos e Biotecnologia, na Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, onde desenvolveu projeto de metatranscriptoma das bebidas de kefir de água e leite do Brasil e Argentina. Hoje residente de pós-doutorado na Pós-Graduação em Microbiologia da UFMG. Fluente na língua inglesa, possui conhecimento avançado em informática, Big Data, programação na linguagem Python, R e MySQL.



ISBN 978-658831954-3



**Pantanal Editora**  
Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000  
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil  
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)  
<https://www.editorapantanal.com.br>  
[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)