

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

ESTER PEREIRA DE CARVALHO

**EFEITO DE QUEIJO CAPRINO PROBIÓTICO NA AÇÃO
ANTINFLAMATÓRIA INTESTINAL E NO PERFIL GLICÊMICO
E LIPÍDICO DE RATOS COLÍTICOS**

CUITÉ/ PB

2017

ESTER PEREIRA DE CARVALHO

**EFEITO DE QUEIJO CAPRINO PROBIÓTICO NA AÇÃO ANTINFLAMATÓRIA
INTESTINAL E NO PERFIL GLICÊMICO E LIPÍDICO DE RATOS COLÍTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade
Federal de Campina Grande, como requisito
obrigatório para obtenção de título de Bacharel em
Nutrição, com linha específica em Nutrição
Experimental
Orientadora: Profa. MSc. Raphaela Araújo Veloso
Rodrigues.

Cuité/ PB

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

C331e Carvalho, Ester Pereira de.

Efeito de queijo caprino probiótico na ação antiinflamatória intestinal e no perfil glicêmico e lipídico de ratos colícticos. / Ester Pereira de Carvalho. – Cuité: CES, 2017.

44 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Nutrição) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.

Orientadora: Raphaela Araújo Veloso Rodrigues.

1. Colesterol. 2. Colite. 3. Condições gastrointestinais. 4. Micro-organismos probióticos. I. Título.

ESTER PEREIRA DE CARVALHO

EFEITO DE QUEIJO CAPRINO PROBIÓTICO NA AÇÃO ANTINFLAMATÓRIA
INTESTINAL E NO PERFIL GLICÊMICO E LIPÍDICO DE RATOS COLÍTICOS

Trabalho de conclusão de curso apresentado a
Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade
Federal de Campina Grande, como requisito
obrigatório para obtenção do título de Bacharel em
Nutrição, como linha específica em Nutrição
Experimental.

Aprovado em _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Msc. Raphaela Araújo Veloso Rodrigues
Universidade Federal de Campina Grande
Orientadora

Prof. Msc. Michely Pires Queiroz
Universidade Federal de Campina Grande
Examinador

Nutricionista Martiniano Silva Lima
Universidade Federal de Campina Grande
Examinador

Cuité/PB

2017

A minha mãe, Zizélia,
Por todo o carinho, ensinamentos,
dedicação, compreensão e amor.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** pelo dom da vida e por ter me proporcionado chegar até aqui me dando força durante esses anos de graduação. A minha mãe **Zizélia** e minha tia **Maria Joana** por toda dedicação e paciência contribuindo diretamente para que eu pudesse ter um caminho mais fácil e prazeroso durante esses anos, que mesmo em meio a tantas dificuldades me deram força para continuar e não desistir em meio aos obstáculos que passei. Sei que não foi fácil para vocês também.

Agradeço ao meu pai **Gildásio** pelas palavras de apoio, incentivo, compreensão e preocupação para comigo em toda esta jornada.

Á meus amados tios e primos **Carlene, Sirlene, Noeme, Ceíça, Mariene, Marcos, Mônica, Hugo, Acácio** e **Wendell** por cada palavra e gesto de incentivo, sei que mesmo distante vocês sempre torceram por mim.

Agradeço aos professores que sempre estiveram dispostos a ajudar e contribuir para um melhor aprendizado em especial a minha professora e orientadora **Msc. Raphaela Araújo Veloso Rodrigues** pela paciência e dedicação, que em meio a problemas de saúde me orientou. Responsável por minha entrada no LANEX sempre nos ensinou que pesquisa não se faz apenas por obrigação, mas também por amor. Agradeço também a minha instituição por ter me dado à chance e todas as ferramentas que permitiram chegar até hoje no final desse ciclo de maneira satisfatória

As demais Professoras **Dr^a Maria Elieidy Elieidy Gomes de Oliveira Dr^a Camila Carolina de Menezes Bertozzo, Msc. Mayara Queiroga Barbosa, Dr^a. Juliana Késsia Soares Barbosa** que compõem a equipe do LANEX, por toda a dedicação e compromisso com o laboratório, sem a indispensável contribuição de vocês esta pesquisa seria inviável. .

Aos colegas componentes do projeto de pesquisa Avaliação do produto lácteo probiótico potencial utilizando modelo animal: **Ednara Rodrigues, Sebastião Anderson, Suedna Costa** e **Luciana Mangueira**, sem vocês seria inviável a

realização deste projeto, obrigado pelo companheirismo e dedicação a pesquisa e pela amizade.

À **Jaciel Galdino**, por todo o ensinamento transmitido, pelo cuidado e dedicação com os animais e por nunca medir dificuldade para ajudar no decorrer da pesquisa.

Aos amigos que Cuité me presenteou **Amanda Silva, Martiniano Lima, Jéssica Ferreira, Danyel Soares, Jessé Soares, Drízia Skarlet, Jéssica Medeiros, Lillian Medeiros, Helena Silva, Renata Vasconcelos e Anielly Neri**. Obrigado pelos anos de amizade, irmandade, convivência e companheirismo e por serem minha família longe de casa. Obrigado por tudo.

A **Carla Alves, Tatiane Carvalho, Samara Miranda, Beatriz Rocha, Pedro Taddei e Zenaide Miranda**. Que mesmo longe me ajudaram e deram força para continuar e não desistir dos planos que almejei.

A **Danielle Marinho, Kênnya Christina, Ana Cabral, Sandra Regina, Maria Emília Clenise, Amanda, Luciana e Luciele**, que juntos compõem parte da equipe do setor de nutrição e dietética do Hospital Universitário Alcides Carneiro – Campina Grande, por todo acolhimento, experiência e ensinamentos transmitidos no decorrer do estágio, vocês contribuíram de forma significativa para o meu crescimento profissional.

Agradeço em especial aos professores participantes da banca examinadora pela paciência e por dividirem comigo este momento tão importante e memorável: Prof. Msc. **Raphaela Araújo Veloso Rodrigues, Prof. Msc. Michely Pires Queiroz e Martiniano Silva Lima**.

Aos animais utilizados para o desenvolvimento desta pesquisa, que contribuíram com suas vidas.

Aos funcionários da Universidade Federal de Campina Grande.

Enfim, um muito obrigado a todos que me acompanharam nesta jornada.

CARVALHO, E. D. **EFEITO DE QUEIJO CAPRINO PROBIÓTICO NA AÇÃO ANTINFLAMATÓRIA INTESTINAL E NO PERFIL GLICÊMICO E LIPÍDICO DE RATOS COLÍTICOS**. 2017. 44f. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Nutrição) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2017.

RESUMO

Estudos demonstram que a dieta tem um grande efeito na modulação da microbiota intestinal, contribuindo para o equilíbrio entre microrganismos e hospedeiro. A modulação da microbiota intestinal e da resposta imune indicam uma provável aplicação dos produtos probióticos no tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais como também das doenças sistêmicas que acompanham o processo inflamatório, doenças estas que agem diretamente na alteração do perfil lipídico e glicêmico. Esse estudo objetivou avaliar o impacto da administração de um queijo caprino tipo coalho adicionado de *Lactobacillus rhamnosus* EM1107 sobre o dano colônico e parâmetros bioquímicos de ratos com colite induzida. Foram utilizados trinta e duas ratas da linhagem winstar, sendo divididos em 4 grupos: controle negativo (CN), controle colítico (CC), queijo probiótico (QP) e sulfassalazina (SZ), todos recebendo água e ração *ad libitum*. O grupo QP recebeu via gavagem 2,5 mL de uma solução contendo 1 g de queijo caprino tipo coalho adicionado de *Lactobacillus rhamnosus* EM1107 (10^{-7} UFC/g). Após 15 dias de pré-tratamento, os animais dos grupos CC, QP e SZ foram anestesiados para a indução da colite por meio de uma sonda retal, pela qual foi injetada 0,25mL de solução contendo 30mg de DNBS (dinitrobenzeno ácido sulfônico). No quinto dia após a indução da colite, os animais foram novamente anestesiados e sacrificados por punção cardíaca, com coleta de amostras sanguíneas para dosagem séricas de glicose, colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos e LDL-colesterol. O colón foi coletado para avaliação macroscópica do dano colônico. Quanto ao score do dano colônico, observou-se uma redução nos grupos QP e SZ quando comparados com o CC. Os animais que receberam tratamento (QP e SZ) apresentaram menores valores de peso e relação peso/comprimento do cólon intestinal, comparado com os demais, demonstrando uma redução no dano macroscópico da lesão colítica. Quanto aos parâmetros bioquímicos, observou-se que o tratamento com o produto probiótico causou redução nos níveis glicêmicos estando em quantidades semelhantes aos animais que não tinham injúria. O que evidencia o efeito hipoglicêmico. O mesmo aconteceu com o perfil lipídico, com redução do colesterol sérico, LDL e Triglicerídeos e aumento do HDL. O leite de cabra adicionado de cultura probiótica demonstrou ter atividade anti-inflamatória intestinal, efeito hipolipídico e hipoglicêmico quando administrado como um pré-tratamento em animais colíticos.

Palavras-chave: Micro-organismos probióticos, Colite, Condições gastrointestinais, glicose, colesterol.

CARVALHO, E. D. EFFECT OF PROBIOTIC CAPRINE CHEESE ON INTESTINAL ANTINFLAMMATORY ACTION AND ON THE GLYCHEMIC AND LIPIDIC PROFILE OF COLITIC RATS. 2017. 44f. Graduation in Nutrition - Federal University of Campina Grande, Cuité, 2017.

ABSTRACT

Studies have shown that diet has a great effect on the modulation of the intestinal microbiota, contributing to the balance between microorganisms and host. Modulation of the intestinal microbiota and immune response indicate a probable application of probiotic products in the treatment of Inflammatory Bowel Diseases as well as of the systemic diseases that accompany the inflammatory process, diseases that act directly on the alteration of the lipid and glycemic profile. This study aimed to evaluate the impact of administration of a rennet-like goat cheese added to *Lactobacillus rhamnosus* EM1107 on colonic damage and biochemical parameters of rats with induced colitis. Thirty-two rats of the winstar strain were divided into 4 groups: negative control (CN), colitic control (CC), probiotic cheese (QP) and sulfasalazine (SZ), all receiving water and ad libitum ration. The QP group received via gavage 2.5 mL of a solution containing 1 g of curd goat type added with *Lactobacillus rhamnosus* EM1107 (10^{-7} UFC / g). After 15 days of pre-treatment, the animals of the CC, QP and SZ groups were anesthetized for induction of colitis by means of a rectal catheter, in which 0.25 mL of 30 mg DNBS (dinitrobenzene sulfonic acid) solution was injected. On the fifth day after induction of colitis, the animals were anesthetized and sacrificed by cardiac puncture, with collection of serum samples for glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol. The colon was collected for macroscopic assessment of colonic damage. As for the colonic damage score, a reduction was observed in the QP and SZ groups when compared with the CC. The animals receiving treatment (QP and SZ) presented lower values of weight and weight / length relation of intestinal colon, compared to the others, demonstrating a reduction in the macroscopic damage of the colitic lesion. Regarding the biochemical parameters, it was observed that the treatment with the probiotic product caused a reduction in the glycemic levels being in amounts similar to the animals that did not have injury. This shows the hypoglycemic effect. The same happened as the lipid profile, with reduction of serum cholesterol, LDL and triglycerides and increase of HDL. Goat's milk added from probiotic culture showed to have intestinal anti-inflammatory activity, hypolipidic and hypoglycemic effect when administered as a pretreatment in colitic animals.

Key words: Probiotic microorganisms, Colitis, Gastrointestinal conditions, glucose, cholesterol.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pág.
Gráfico 1 - Evolução ponderal de animais com colíte induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino probiótico.....	32
Gráfico 2 - Valores médios de circunferências torácica (CT) e abdominal (CA), e comprimento de ratos com colíte induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino probiótico.....	33
Gráfico 3 - Valores médios de Índice de Massa Corporal (IMC) de ratos com colíte induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino probiótico.....	33
Gráfico 4 - Valores médios do Score do dano colônico segundo escala de Bell, Gall e Wallace (1995) em ratos com colíte induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino probiótico.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição centesimal dos leites bovino e caprino Fonte: Guerra et. al. 2013.....	20
Tabela 2 - Conteúdo vitamínico e mineral (quantidade de 100g) de leite caprino e bovino.....	20
Tabela 3 - Critérios de avaliação da gravidade para o dano macroscópico da colite	30
Tabela 4 - Valores da avaliação macroscópica do dano colônico de ratos com colite induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino tipo coalho probiótico potencial.....	35
Tabela 5 - Valores de parâmetros bioquímicos para ratos com colite induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino tipo coalho com potencial probiótico.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

AGCC	Ácido Graxo de Cadeia Curta
AGCM	Ácido Graxo de Cadeia Média
AGM	Ácido Graxo Monoinsaturado
CN	Controle negativo
CC	Controle colítico
CT	Colesterol Total
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNBS	Ácido dinitrobenzenosulfônico
EST	Extrato Seco Total
FAO	Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura
HbA1c	Hemoglobina glicada
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de Massa Corporal
Mg	Miligramas
PCR	Proteína C Reativa
PAI1	Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1
SM	Síndrome Metabólica
SZ	Sulfassalazina
TG	Triglicerídeos
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral
UI	Unidades Internacionais

UFC Unidade formadora de colônia

VLDL-C Lipoproteína de muito baixa densidade

LDL-C Lipoproteína de baixa densidade

µg Microgramas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3 REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1 LEITE DE CABRA.....	19
3.2 PROPRIEDADES NUTRICIONAIS DO LEITE DE CABRA.....	20
3.2.1 Queijo probiótico.....	23
3.3 PROBIÓTICOS.....	24
3.3.1 Probióticos na colite ulcerativa.....	25
3.3.2 Impacto dos probióticos nos perfis lipídico e glicêmico.....	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1 ANIMAIS E DIETA	30
4.2 INDUÇÃO DA COLITE.....	30
4.3 PARÂMETROS AVALIADOS.....	31
4.3.1 Avaliação do dano intestinal	31
4.3.1.1 <i>Peso e comprimento do cólon</i>	31
4.3.1.2 <i>Score do dano</i>	31
4.3.2 Análise bioquímica	32
4.5 ASPÉCTOS ÉTICOS.....	32
4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	32
5 RESULTADOS	33
5.1 INFLUÊNCIA DO QUEIJO NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE RATOS COLÍTICOS.....	33

5.2 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA DO DANO COLÔNICO.....	35
5.3 INFLUÊNCIA DO QUEIJO PROBIOTICO NOS VALORES LIPIDICOS E GLICÊMICOS	36
6 DISCUSSÃO	38
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

Alimentos funcionais são aqueles que apresentam propriedades benéficas além das nutricionais básicas, sendo apresentados na forma de alimentos comuns. São consumidos em dietas convencionais, mas demonstram capacidade de regular funções corporais de forma a auxiliar na promoção da saúde e proteção contra doenças cardiovasculares diabetes, câncer e osteoporose (SOUZA, et al., 2003). A expansão do mercado global dos alimentos com propriedades funcionais constitui uma oportunidade de negócios economicamente viável, visto que estes representam uma tendência de mercado, decorrente do aumento da preocupação com a saúde e a informação dos consumidores relacionada com uma boa alimentação. Esse interesse tem incentivado a realização de uma grande variedade de pesquisas no campo do desenvolvimento de novos produtos funcionais (KHAN et al., 2013).

A atribuição de atividade funcional pode ser consequência da presença ou adição de algum componente específico, tais como os probióticos, conhecidos como importante modulador das atividades biológicas da microbiota intestinal. Esses microrganismos têm sido adicionados nos mais diversos produtos alimentícios, especialmente nos laticínios, e os resultados utilizando o leite de cabra têm sido bastante promissores devido à seu elevado potencial nutricional e anti-inflamatório (SOUZA, et al., 2003). Diante da importância nutricional e terapêutica de leite de cabra, bem como as propriedades funcionais de probióticos, estudos levaram ao desenvolvimento de produtos de leite caprino probióticos para avaliar seus efeitos. Assis et. al (2015) e Mazochi et. al (2010) realizaram estudos que demonstraram o efeito anti-inflamatório intestinal de iogurtes de leite de cabra contendo probióticos, ambos com microrganismos diferentes. Em trabalho prévio, Chaves et. al., demonstraram a viabilidade do queijo caprino adicionado de probiótico, investigado na presente pesquisa a passagem simulada pelo trato gastrintestinal, reforçando seu potencial como alimento funcional, podendo auxiliar na adequação da microbiota intestinal do hospedeiro.

Estudos demonstram que a dieta tem um grande efeito na modulação da microbiota intestinal, contribuindo para o equilíbrio entre microrganismos e hospedeiro. A disbiose, que é caracterizado pelo desequilíbrio da microbiota

intestinal, tem sido associada com as Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), câncer de cólon, além de doenças sistêmicas, como a Síndrome Metabólica e resistência a insulina (CEAPA et al., 2013). Dentre os constituintes da dieta que podem alterar a microbiota intestinal, os mais importantes são os prebióticos e probióticos. A ação modulatória da microbiota intestinal pelos probióticos levou à investigação do uso desses microrganismos no tratamento e prevenção de alguns quadros patológicos, tais como doenças cardiovasculares e doenças inflamatórias intestinais. Outras atividades atribuídas a esses microrganismos e de grande interesse para população científica estão a modulação da resposta imune, redução do colesterol sérico, produção de antibióticos, etc. Visto que alteração nos valores lipídicos e glicêmicos está relacionada com injúrias que desencadeiem processos inflamatórios (SILVA et al., 2012; MARK et al., 2007; LIONG; SHAH, 2006; PERAN et al., 2006).

Diante da importância dos compostos funcionais na melhora do quadro clínico em doenças inflamatórias intestinais, bem como nos perfis glicídicos e lipídicos que se encontram alterados devido à patologia, o presente trabalho buscou avaliar os efeitos de um queijo formulado com cepas de *Lactobacillus*, para analisar sua ação probiótica em ratos Wistar saudáveis e com injúria no cólon. Visto a importância de uma microbiota intestinal saudável para a saúde do hospedeiro, bem como a importância da inclusão de probióticos na dieta inoculados em queijo caprino, alimento este estando em crescente procura no mercado devido seu perfil nutricional. Observou-se a necessidade de ensaios "in vivo" com animais com colite induzida, visando prever o efeito funcional dessas cepas no organismo humano.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial probiótico de uma cepa de *Lactobacillus* inoculados em queijo caprino sobre parâmetros bioquímicos e ação antiinflamatória em animais com colite induzida.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aferir os parâmetros murinométricos dos animais com colite induzida por DNBS;
- Avaliar de maneira macroscópica o efeito do uso de queijo probiótico na lesão do colón dos animais,
- Observar o efeito da suplementação com o queijo probiótico sobre o perfil glicêmico de ratos com colite induzida;
- Verificar o impacto da administração do queijo probiótico nos níveis de lípides séricos dos animais colíticos;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 LEITE DE CABRA

A importância dos caprinos como produtores de carne e leite tem sido discutida e documentada na literatura científica mundial devido seu baixo custo de produção. É um produto utilizado para o consumo doméstico em todo o mundo e para a fabricação de diferentes produtos. De modo geral, a caprinocultura tem crescido principalmente devido ao elevado valor nutritivo do leite proveniente das cabras (RIBEIRO; RIBEIRO, 2001; PANDYA; GHODKE, 2007). As populações dos países em desenvolvimento, onde a caprinocultura é mais importante numericamente, podem ser beneficiadas com a produção de leite caprino (KNIGHTS; GARCIA, 1997; PELLERIN, 2001).

A procura e o consumo do leite de cabra têm aumentado em razão de três aspectos básicos. A cabra é um animal capaz de se adaptar a condições criatórias variáveis e inóspitas, podendo proporcionar a famílias de baixa renda uma melhoria do nível nutricional da dieta. O segundo aspecto dessa demanda é o interesse de apreciadores de produtos de leite de cabra, especialmente produtos orgânicos, queijos finos e iogurtes. O último aspecto deriva da necessidade das pessoas com alergias ao leite de vaca, doenças gastrointestinais alimentares ou mesmo como suplemento para pessoas idosas e malnutridas. Hoje existe uma maior conscientização para esses problemas e tratamentos médicos específicos (HAENLEIN, 2004).

O leite de cabra é um alimento que possui características físico-química complexas. Segundo Le Jaouen (1981), o leite é basicamente uma emulsão de gordura numa solução aquosa, contendo vários elementos, alguns, como a lactose e minerais, estão dissolvidos, e outros em forma coloidal, como os compostos nitrogenados. O leite de cabra possui qualidades próprias, que muito o recomendam como alimento, porém a sua composição varia de acordo com vários fatores, entre estes, a raça, estágio de lactação, ciclo estral, condições ambientais, estação do ano, alimentação, cuidados dispensados ao animal e estado de saúde do mesmo (JARDIM, 1984).

O leite caprino e seus produtos representam um nicho promissor para a indústria láctea, devido principalmente aos benefícios nutricionais e às propriedades

de saúde do leite de cabra. Os derivados do leite de cabra são produtos de elevado valor agregado e características de sabor e aroma particulares, evidenciando oportunidades de diversificar e inovar o mercado de leite atendendo a novas demandas de produtos diferenciados e com propriedades hipoalergênicas (CHACÓN-VILLALOBOS, 2005; RODRIGUEZ et al., 2008, VARGAS et al., 2008).

3.2. PROPRIEDADES NUTRICIONAIS DO LEITE DE CABRA

O leite caprino é utilizado há décadas como auxiliar no tratamento de alergias ao leite bovino, anemias e desnutrição. A utilização do leite de cabra em lactentes é milenar e tem sido associada à boa tolerância e bom crescimento ponderal, isso se justifica através das quantidades de oligossacarídeos presentes que se assemelha aos níveis presentes no leite materno (HOLVIK, 2013). Há relatos do uso deste produto em casos de inapetência, repulsa, desordens gastrointestinais (cólicas, vômito), o fato é relacionado com sua maior digestibilidade (em função do tipo de lipídio e proteína), maior capacidade tamponante e maior alcalinidade que o leite bovino, fatores que levam sua melhor absorção (GARCÍA et al., 2014).

Inúmeros benefícios têm sido associados ao consumo do leite caprino incluindo a prevenção e melhora de diarreia e constipação, restabelecimento da integridade da mucosa intestinal, prevenção e controle de câncer de cólon, melhora no sistema imunológico (maior resistência às infecções), melhora da alergia ou intolerância a certos alimentos, como à lactose do leite, diminuição do colesterol, melhor absorção de cálcio e auxílio contra infecções no trato urinário em mulheres (LIONG; SHAH, 2005; ZHAO; YANG, 2005).

Informações sobre a composição e características físico-químicas gerais do leite de cabra fornecem subsídios para uma melhor compreensão dessa matéria-prima e interpretação de seus aspectos tecnológicos.

Existem algumas diferenças nas características físico-químicas entre o leite caprino e o bovino (TABELA 1 e 2) que certamente podem influenciar as propriedades tecnológicas desses fluidos biológicos (PARK et al., 2007). A composição do leite de cabra e de vaca são distintas e variam com a raça, a dieta, o manejo, a estação do ano, a alimentação, as condições ambientais, o período de lactação, as características individuais, o manejo do animal, o estado fisiológico e o

estado de saúde do úbere (JENNESS, 1980; HAENLEIN, 1996; SLAËNAC et al., 2010).

Tabela 1 - Composição centesimal dos leites bovino e caprino

Características	Tipos de Leite	
	Leite Bovino	Leite Caprino
EST¹ (%)	12,59 ± 0,69	12,71 ± 0,81
Gordura (%)	3,57 ± 0,92	3,89 ± 0,68
Proteína (%)	3,27 ± 0,3	3,23 ± 0,38
Lactose (%)	5,18 ± 0,15	4,20 ± 0,22
Acidez em Al² (%)	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,02
Densidade (g/cm³)	1.033,74 ± 0,79	1.030,2 ± 0,00
Cinzas (%)	0,53 ± 0,08	0,69 ± 0,03

1 Extrato Seco Total; 2 Ácido Láctico

Fonte: GUERRA et. al. 2008.

Tabela 2 – Conteúdo vitamínico e mineral (quantidade de 100g) de leite caprino e bovino.

Constituintes	Tipos de Leite	
	Leite Bovino	Leite Caprino
Minerais		
Cálcio(mg)	122	134
Fósforo (mg)	119	121
Potássio (mg)	152	181
Magnésio (mg)	12	16
Cloro(mg)	100	150
Sódio(mg)	58	51
Enxofre(mg)	32	28
Vitaminas		
Vitamina A(UI)	126	185

Tiamina(mg)	0,045	0,068
Riboflavina(mg)	0,16	0,21
Ácido pantotênico(mg)	0,32	0,31
Ácido Fólico (µg)	5,0	1,0
Vitamina B12 (µg)	0,357	0,065
Vitamina B6(µg)	0,042	0,046
Vitamina D (UI)	2,0	2,3
Vitamina C (mg)	0,94	1,29

Fonte: PARK et al., 2007.

Como no leite bovino, a lactose é o principal carboidrato no leite de cabra. Porém, o teor deste carboidrato é aproximadamente 0,2 a 0,5% menor no leite caprino. Oligossacarídeos, glicopeptídeos, glicoproteínas e açúcares nucleotídeos são os outros carboidratos presentes no leite de cabra. Neste observa-se um teor mais elevado e diversificado de oligossacarídeos que no leite bovino. Os oligossacarídeos lácteos possuem consideráveis propriedades anti-infecciosas e prebióticas, favorecendo o crescimento da microbiota intestinal humana (principalmente das *Bifidobactérias*) e protegendo a mucosa intestinal de patógenos oportunistas (AMIGO; FONTECHA, 2011).

Alguns gêneros de bactérias intestinais, como o *Lactobacillus* e o *Bifidobacterium* estão diretamente relacionados com o estímulo da resposta imune. Correia et al. (2012) afirmou que os probióticos atuam inibindo o fator de ativação (nuclear-κB), aumentam a atividade das células K, induzem a secreção de citocinas e contribuem para a maturação de células dendríticas, sendo responsável então pela modulação do sistema imune através da inibição da resposta inflamatória no intestino. Alguns estipes probióticos podem estimular a resposta imunitária inata (fagócitos, citocinas), diminuindo, dessa maneira, o andamento de doenças infecciosas, como gastroenterites em crianças ou então, ampliando a eficácia de vacinas. As mesmas linhagens podem desencadear efeito anti-inflamatório em doenças intestinais, como na colite ulcerativa (HEYMAN; HEUVELIN, 2006). Há estudos que comprovam a eficácia destes probióticos em doenças imunes, alergias e câncer. Em um estudo de Zhang et. al foi comprovada a eficácia das cepas de *L. lactis* na redução de cepas de *H. pylori*.

O leite de cabra também não possui aglutinina, proteína presente no leite bovino que une as partículas lipídicas, dificultando o processo digestivo. A digestão e absorção do leite de cabra é duas vezes mais rápida, se comparada ao leite de vaca; sendo, portanto, indicado para crianças e idosos desnutridos, ou, ainda, pessoas que apresentem problemas nutricionais ou gastrointestinais (CHANDAN et al., 1992; PARK et al., 2007).

3.2.1 Queijo probiótico

Um queijo probiótico deve apresentar o mesmo comportamento que um queijo convencional, assim sendo, a incorporação de bactérias probióticas não deve implicar uma perda de qualidade do produto, isto é, a incorporação do probiótico não deve afetar a proteólise primária realizada pelo agente coagulante nem a ação da plasmina como coagulante residual que actua em menor extensão. As enzimas dos probióticos causam uma proteólise secundária, aumentando o conteúdo de péptidos e aminoácidos livres que contribuem para o sabor e podem tornar-se precursores na síntese de compostos responsáveis pelos aromas voláteis. Habitualmente, as enzimas bacterianas probióticas apresentam uma baixa atividade lipolítica (RIBEIRO, 2009).

Gomes e Malcata (1999) relataram que o processamento de queijo de leite de cabra com adição das culturas probióticas *Bifidobacterium lactis* e *L. acidophilus* pode ser empregado para a obtenção de um queijo com boas características de sabor e textura. Os autores observaram que a sobrevivência das cepas probióticas mostrou-se dependente das características físico-químicas do queijo, mas que as contagens finais desses microrganismos revelaram-se acima do limiar aceitável para o efeito probiótico (10⁶ UFC/g)

O desenvolvimento de queijo potencialmente probiótico a partir de leite de cabra justifica-se em função do potencial de mercado, do alto valor agregado atribuído aos alimentos funcionais e da possibilidade de inserção de produtos lácteos caprinos nesse segmento.

Segundo Kurmann e Rasic (1991), a sobrevivência de 10⁶ UFC/g é suficiente para exercer os efeitos benéficos à saúde, o que comprova que o queijo apresentou população final adequada para a veiculação de probióticos.

3.3 PROBIÓTICOS

Probióticos são microrganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro (FAO, 2002; OMS, 2001; SANDERS, 2003). Um microrganismo probiótico deve necessariamente sobreviver às condições adversas do estômago, colonizar o intestino, mesmo que temporariamente, por meio da adesão ao epitélio intestinal e de origem humana, de modo a poder exercer suas propriedades funcionais. A influência benéfica dos probióticos sobre a microbiota intestinal humana se dá pelos efeitos antagônicos, de competição e imunológicos, resultando em um aumento da resistência contra patógenos. Assim, a utilização de culturas bacterianas probióticas estimula a multiplicação de bactérias benéficas, em detrimento às potencialmente prejudiciais, reforçando os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro (PUUPPONEN-PIMIÄ et al., 2002).

Os benefícios à saúde do hospedeiro atribuídos à ingestão de culturas probióticas que mais se destacam são: controle da microbiota intestinal; estabilização da microbiota intestinal após o uso de antibióticos; promoção da resistência gastrintestinal à colonização por patógenos; diminuição da população de patógenos através da produção de ácidos acético e lático, de bacteriocinas e de outros compostos antimicrobianos; promoção da digestão da lactose em indivíduos intolerantes à lactose; estimulação do sistema imune; alívio da constipação; aumento da absorção de minerais e produção de vitaminas (LIONG; SHAH, 2005; ZHAO; YANG, 2005).

Estudos mais atuais comprovaram outros efeitos benéficos atribuídos a essas culturas, como a diminuição do risco de câncer de cólon (YOON et. al., 2017), controle da diabetes tipo I (DUAM; LIU; MARCH, 2015), efeitos anti-hipertensivos (YANG et.al. 2015), redução da atividade ulcerativa de *Helicobacter pylori* (ZHOO et. al. 2015), tratamento de doenças inflamatórias intestinais (CARMEN et. al., 2014), aumento da resposta imunitária no HIV (CHAMCHA et. al., 2015), efeitos positivos na redução de massa gorda em obesidade (CHEN et. al. 2014) além de prevenção de infecções urogenitais (KUMAR, 2014). Em adição, Chauhan e Chorawala (2012), relatam também o poder dos probióticos na prevenção de patologias, como intolerância à lactose, a sua ação imunomodulatória, os efeitos hipocolesterolêmicos, as atividades anticarcinogênica, antígeno-tóxica e

antimutagênica, a doença intestinal pediátrica, bem como nas reações alérgicas relacionadas a alimentação.

Nas últimas décadas tem se verificado um interesse crescente dos consumidores pelo efeito benéfico de determinados alimentos para a saúde de contendo componentes com atividade fisiológica e biológica além dos nutrientes convencionais, chamados funcionais (PRATES; MATEUS, 2002; HERNÁNDEZ; GUZMÁN, 2003; AGUIAR, CORÓ, PEDRÃO, 2005). Vários metabolitos ou componentes de cepas probióticas têm atividade moduladora de lipídios e antioxidantes na fisiologia do trato gastrointestinal (FLEET & BALIA, 2006; ZHANG et al., 2011). Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que probióticos ou os produtos que os contêm possuem amplos benefícios para a saúde que incluem prevenção de doenças cardiovasculares e ajuda no bem-estar geral dos consumidores (KOPP-HOOLIHAN, 2001). Além desses possíveis efeitos, evidências preliminares indicam que bactérias probióticas ou seus produtos fermentados podem exercer um papel no controle da pressão sanguínea. Estudos clínicos e com animais documentaram efeitos anti-hipertensivos com a ingestão de probióticos (KOPP-HOOLIHAN, 2001).

Os microrganismos administrados precisam ser geneticamente estáveis, de origem humana e capazes de sobreviver à passagem pelo do trato gastrointestinal (JONKERS, 2012). Espécies como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são as mais utilizadas em estudos recentes, em produtos multiespecíficos. Estas diferentes estirpes probióticas podem atingir efeitos terapêuticos através de diferentes mecanismos específicos de ação (OREL, 2014).

3.3.1 Probióticos na colite ulcerativa

Em um intestino adulto saudável, a microbiota predominante se compõe de microorganismos promotores da saúde, em sua maioria pertencente aos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Esses gêneros estão presentes em iogurtes, produtos lácteos fermentados, queijos e suplementos alimentares. Ao ocorrer o processo inflamatório do órgão a microbiota intestinal representa um papel crítico, desse modo, os probióticos podem atuar como coadjuvante no tratamento dessas patologias através modulação da microbiota intestinal e da resposta imune. Por isto emerge um interesse crescente em se modular esta microbiota com cepas probióticas com o objetivo de interferir no curso da doença inflamatória, tanto no

tratamento das complicações derivadas da colonização bacteriana, como também usando as propriedades imunomoduladoras (DERIKX, L.; DIELEMAN, L. A.; HOENTJEN, 2016).

Nas últimas décadas estudos de intervenção foram realizados em modelos de colite ulcerativa induzida em ratos comparando terapia probiótica com placebo ou cuidados padrão. Os estudos podem ser classificados nos dois grupos a seguir: aqueles que investigaram a indução de remissão na colite ativa e aqueles que investigaram a manutenção da remissão. Vários estudos relativamente pequenos estão disponíveis. Estes diferem entre si em relação aos tipos de cepas probióticas, em diferentes dosagens, com diferentes resultados primários. A variedade dentro dos projetos de estudo limita a possibilidade de comparar e agrupar uniformemente os dados disponíveis o que impede de tirar conclusões firmes em relação ao uso de probióticos na doença (DERIKX, L.; DIELEMAN, L. A.; HOENTJEN, 2016).

Os probióticos e, possivelmente, os prebióticos podem ser benéficos para a remissão da colite, uma vez que o envolvimento da microbiota na patogênese das doenças inflamatórias intestinais é evidente. Por vários mecanismos de ação que interferem com os fatores patogênicos, a alteração deste ecossistema pode reduzir a inflamação mucosa. Os custos relativamente baixos e o excelente perfil de segurança de probióticos e prebióticos tornam essas terapias atraentes para implementação nos regimes de tratamento atuais (JONKERS et al., 2012; TURSI et al. 2010).

Parece bastante promissor o uso de probióticos para prevenção ou até mesmo tratamento auxiliar de doenças inflamatórias do intestino ou outras situações gastroenterológicas, especialmente de *Saccharomyces boulardii* e do *Lactobacillus casei* na Doença de Crohn, na Colite Ulcerativa e na inflamação crônica da bolsa ileal (KARIMI; PENA; VAN BODEGRAVEN, 2005; MATSUMOTO et al., 2005; SCANLAN et al., 2006).

De acordo com estudos, foi observada a redução de até 45% no escore macroscópico da lesão intestinal induzida pela indometacina com uso de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus bulganicus* e *Streptococcus termophilus*). Assis et al. 2016 também obteve resultados semelhantes a esse, com administração de iogurte caprino e sulfassalazina obteve-se redução do dano ao longo do cólon de ratos. Na doença de Chron foi observado resultados positivos na fase aguda, na doença de remissão e na prevenção da

recorrência pós-operatória, podendo aparecer como coadjuvante do tratamento. Em outros estudos foi relatado os que os probióticos agem em contrapartida as doenças inflamatórias intestinais, o que sugere a modulação da flora e imunidade em humanos, portadores da doença de Crohn, colite ulcerativa e polchites. Outro ponto de relevância é o *Lactobacillus plantarum*, que demonstra o aumento da síntese de IL-10, secreção de macrófagos e as T derivadas do cólon inflamado (OLIVEIRA et. al. 2009; TURSI et. al. 2010)

As bactérias da microbiota intestinal e/ou componentes dos probióticos podem produzir e liberar compostos como as bacteriocinas (VILLANI et. al., 1995; RODRIGUEZ, 1996; NAIDU; BIDLACK; CLEMENS, 1999; VÉLEZ et. al., 2007), ácidos orgânicos e peróxidos de hidrogênio (HAVENAAR; BRINK; HUIS-INT`VELD, 1992; NAIDU; BIDLACK; CLEMENS, 1999), que têm ação bacteriostática ou bactericida, especialmente em relação às bactérias patogênicas. As bacteriocinas são substâncias antibióticas de ação local, que inibem o crescimento de patógenos intestinais. As bactérias ácido lácticas produzem nisina, diplococcina, lactocidina, bulgaricina e reuterina. Essas substâncias apresentam atividade inibitória, tanto para bactérias gram-negativas quanto para gram-positivas (KEERSMAECKER et al., 2006; CLEUSIX et al., 2007; CORR et al., 2007; LIMA et al., 2007).

Depois de vários anos com o agravamento dessas doenças, a função do trato gastrointestinal vem sendo perdida, influenciando na má absorção dos nutrientes (CUPPARI, 2014).

3.3.2 Impacto dos probióticos nos perfis lipídico e glicêmico

Nos últimos anos, tem havido crescente interesse nos potenciais efeitos benéficos dos probióticos, particularmente em seus efeitos antidiabéticos. Sugeriu-se que o aumento do crescimento de bactérias do ácido láctico como *L. lactis* concomitante coma redução das enterobactérias e dos números de patógenos pode ser benéfica para os ratos diabéticos (MONTEAGUDO-MERA et al., 2012; NUÑO et al., 2013). TABUCHI et al. (2003) descobriram que cepas de *L. rhamnosus* diminuiram significativamente o nível de glicose no sangue e melhorou a hiperglicemia em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina em relação ao grupo controle.

Razmpoosh e colaboradores (2011) observaram que o gênero bacteriano mais utilizado pelos estudos em indivíduos é o *Lactobacillus*. Essas cepas apresentam um papel positivo na melhoria da hiperglicemia tanto a curto como a longo prazo, evidenciando reduções na glicemia de jejum e na pós-prandial, na hemoglobina glicada (HbA1c), nas concentrações séricas de insulina e na resistência à insulina (BEZERRA et. al, 2017).

Outros estudos demonstraram que os principais efeitos benéficos da suplementação de probióticos em indivíduos diabéticos tipo 2 foram redução estatisticamente significativa da glicemia de jejum e da frutossamina (BEZERRA et. al., 2017).

Achados atuais, embora não significativos, podem reforçar o possível efeito benéfico da suplementação dos probióticos sobre o controle glicêmico, como a redução da hemoglobina glicosilada e dos níveis séricos de insulina, enquanto que a sensibilidade à insulina aumentou (SAMAH, 2016).

Em relação aos teores lipídicos existem relatos na literatura demonstrando que o consumo de produtos contendo *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum* podem reduzir o colesterol sérico em humanos e animais. O primeiro relato científico relacionando bactérias ácido-lácticas e diminuição do colesterol sérico foi feito em 1974 por Mann e Spoerry. Esses autores observaram redução de 18% do nível de colesterol sérico total em guerreiros de uma tribo africana que incluíam na dieta, leite fermentado com uma cepa de lactobacilos (MOROTI et. Al, 2015).

Estudos recentes examinaram o efeito de uma ração suplementada com *L. acidophilus* liofilizados nos lipídios séricos de ratos com hipercolesterolemia. Após 21 dias de estudo, verificou-se a redução de 25% do colesterol total e 42% de LDL-colesterol (MANZONI, CAVALLINI, ROSSI. 2009).

De acordo com Mahan e Escott-Stump, os mecanismos pelos quais os probióticos afetam a concentração de colesterol permanecem em estudo, mas algumas hipóteses têm sido propostas. Entre elas pode-se citar: algumas cepas bacterianas são capazes de assimilar ou incorporar o colesterol à sua membrana celular, tornando indisponível a absorção através do intestino para a corrente sanguínea, ou a maior produção de ácido propiônico no intestino, que inibe a incorporação de ácido acético ao plasma, importante precursor de colesterol (MAHAM, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. 2012).

Quando ocorre o processo inflamatório da doença, citocinas, proteínas sinalizadoras, fatores de transcrição e lipídios bioativos podem acionar ambos os sistemas de modo que o tecido adiposo passe a ter uma função secretória de substâncias pró-inflamatórias, como as interleucinas-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteína C-reativa (PCR) e Inibidor de ativador de plasminogênio (PAI1). Estes processos estão fortemente associados ao excesso de tecido adiposo, sendo essa relação explicada pela interação entre sistemas. A atividade pró-inflamatória do tecido adiposo oferece risco potencial para desenvolvimento de outras doenças crônicas e suas complicações, além de levar ao quadro de síndrome metabólica (SM), que é quando há a presença de uma gama de anormalidades metabólicas ocorrendo de forma simultânea em um indivíduo que apresente pelo menos três das seguintes condições: resistência à insulina, obesidade abdominal, hipertensão ou dislipidemia. O NCEP-ATPIII (Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol - Painel de Tratamento para Adultos III) inclui ainda, como componentes da SM, o estado pró-inflamatório (caracterizado pelo aumento de proteína C-reativa) e estado pró-trombótico (devido ao aumento de PAI1 e fibrinogênio). Globalmente, o número de portadores da SM aumenta e esse crescimento progressivo tem relação com o aumento na incidência de obesidade e DM2 na população (NGUYEN et. al. 2004).

Estudos têm mostrado de maneira interessante a relação de fatores característicos de processos inflamatórios com a SM, observando-se que quanto maiores as concentrações de citocinas inflamatórias maior o risco de mortalidade, além de DCV na SM (MATSUSHITA et. al. 2006).

Outros estudos salientam a possibilidade das bactérias probióticas fermentarem os carboidratos não-digeríveis provenientes dos alimentos no intestino. Os ácidos graxos de cadeia curta resultantes dessa fermentação possivelmente causam diminuição das concentrações sistêmicas dos lipídeos sanguíneos, através da inibição da síntese de colesterol hepático e/ou da redistribuição do colesterol do plasma para o fígado (PEREIRA & GIBSON, 2002). Entretanto, é importante salientar que diversas outras hipóteses têm sido levantadas e que o efeito real dos probióticos no controle de colesterol ainda é questionável (LOURENS-HATTINGH & VILJOEN, 2001).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS E DIETA

Foram utilizados 32 ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), pesando entre 240 a 280 g, provenientes do Biotério da Universidade Federal de Campina Grande. Os animais foram mantidos em temperatura ambiente de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, com ciclo claro/escuro padrão de 12/12 h, com acesso livre à ração balanceada para roedores e água ad libitum, atendendo ao protocolo vigente para manutenção de animais de experimentação.

Foram formados quatro grupos experimentais (n=8), o Controle Negativo (CN) recebeu por gavagem 2,5mL de solução salina, sem indução de colite, e três grupos colícticos: Controle Colíctico (CC) que recebeu 2,5mL de solução salina; Queijo Caprino Probiótico (QP) que recebeu 2,5mL de solução contendo 1g do queijo caprino adicionado de *L. rhamnosus* EM 1107 e o Sulfassalazina (SZ) que recebeu administração oral de 250mg/kg do medicamento. O período experimental compreendeu em duas semanas antes da indução da colite e quatro dias após.

4.2 INDUÇÃO DA COLITE

Ao final de duas semanas, os animais dos grupos CC, QP e SZ foram anestesiados com 0,1mL/100g de peso de Ketamina e 0,1 ML/100g de peso de xilasina. A colite foi induzida pela administração intra-cólica de 13 mg de ácido dinitrobenzenosulfônico (DNBS) dissolvido em 0,25 mL de etanol/água 50%, com auxílio de uma cânula de teflon inserida por oito centímetros através do anus, conforme protocolo descrito por Daddaoua et al. (2005). Os animais foram sacrificados quatro dias após a indução, e foram retirados o colón dos animais para avaliação dos danos macroscópicos, histopatologia e amostra de sangue para aferir parâmetros bioquímicos.

4.3 PARÂMETROS AVALIADOS

Após anestesia dos animais foram verificados os seguintes parâmetros antropométricos: peso corporal, comprimento naso-anal e da cauda, circunferência abdominal e torácica e Índice de Massa Corporal (IMC).

4.3.1 Avaliação do Dano Intestinal

4.3.1.1 *Peso e comprimento do cólon*

Após o sacrifício, o cólon foi removido assepticamente e será observado se há aderências, que seria o engrossamento da parede intestinal o que é indicativo de processo inflamatório. Posteriormente, será retirado todo o tecido adiposo e conectivo e, cada espécime será pesada e o seu comprimento medido. Então, será realizada a relação peso/comprimento do cólon.

4.3.1.2 *Score do dano*

O cólon foi aberto, longitudinalmente, para avaliar a extensão e o dano macroscópico segundo o modelo descrito por Bell, Gall e Wallace (1995), que avalia a gravidade e a extensão do dano intestinal.

Pontuação	Critério
0 ponto	Cólon normal
1 ponto	Hiperemia localizada sem úlceras
2 pontos	Ulceração sem hiperemia ou engrossamento da parede intestinal
3 pontos	Ulceração com até um sítio de inflamação
4 pontos	Dois ou mais sítios de ulceração e inflamação
5 pontos	Grandes sítios de dano com uma extensão > 1cm ao longo do comprimento do cólon
6 - 10 pontos	Grandes sítios de dano com extensão > 2 cm ao longo do comprimento do cólon, com pontuação de um aumento de 1 para cada cm adicional

Tabela 3 – Critérios de avaliação da gravidade para o dano macroscópico da colite adaptado de BELL; GALL; WALLACE (1995)

4.3.2 Análise bioquímica

A amostra sanguínea dos animais foi coletado mediante punção cardíaca, e, então foram realizadas as dosagens bioquímicas de colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), a relação CT/HDL-C e as frações lipoprotéicas (HDL-C, VLDL-C e LDL-C). Para obtenção do soro e análise dos parâmetros bioquímicos no sangue coletado foi colocado em tubos de ensaios e centrifugado a 2000 rpm durante 10 minutos, a partir da utilização de kits LabTest Diagnostica.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O trabalho foi submetido e aceito pelo comitê de ética. O protocolo experimental seguiu as recomendações éticas do National Institute of Health Bethesda (Bethesda, USA), com relação aos cuidados com animais, sendo levado em consideração o bem-estar dos animais no laboratório, de modo que o sofrimento e o estresse dos animais experimentais foram minimizados ao máximo.

4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para a análise dos dados da bioquímica foi aplicada a análise de variância (ANOVA) nas comparações entre os diversos parâmetros avaliados dos diferentes grupos. Em todos os casos, o nível de significância considerado para rejeição da hipótese nula foi de 5%. Para o cálculo dos dados, utilizou-se o programa Sigma Stat versão 3.5.

5 RESULTADOS

5.1 INFLUÊNCIA DO QUEIJO NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE RATOS COLÍTICOS

5.1.1 Peso corporal

As variações de peso corporal dos ratos de acordo com o tratamento em função do tempo de experimentação encontram-se no gráfico 1. É possível observar que o tratamento não promoveu mudanças no peso corporal dos grupos colícticos quando comparados ao CN para o peso corporal dos grupos testados durante os dias em que o queijo foi administrado ($P > 0,05$). No entanto no dia em que foi realizada a eutanásia observou-se perda de peso corporal nos grupos colícticos quando comparado ao CN, com diferenças significantes em relação aos grupos que receberam tratamento ($P > 0,05$).

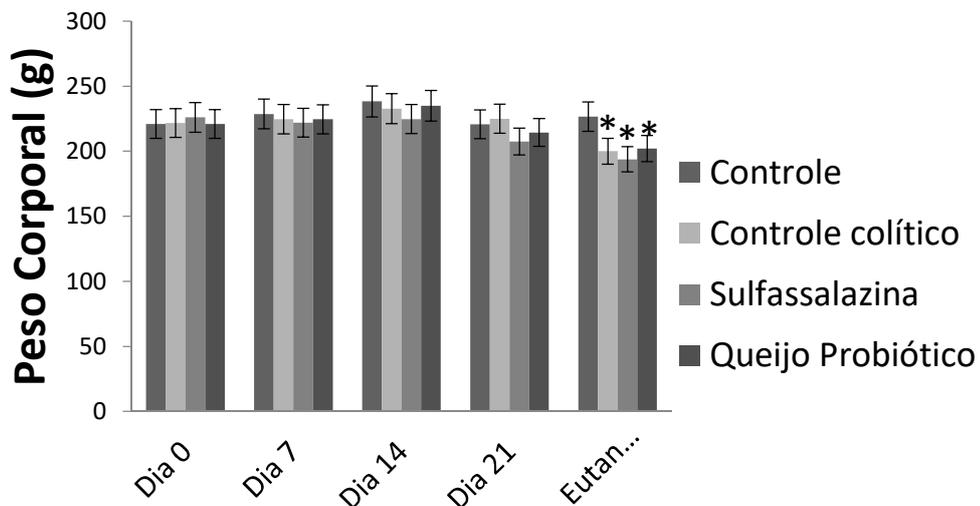


GRÁFICO 1 - Evolução ponderal do peso animais com colíte induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino probiótico. Valores estão expressos em média \pm D.P.M. * ($p \leq 0.05$) comparado com grupo controle negativo segundo teste ANOVA - Kruskal-Wallis

5.1.2 Murinometria

Quanto as dados murinométricos, não foram observadas diferença estatística em relação aos parâmetros de circunferência abdominal e comprimento dos animais que receberam tratamento em comparação aos grupos controle. Em relação ao parâmetro circunferência torácica o grupo que foi tratado com Sulfassalazina

apresentou os menores valores comparados com os outros grupos experimentais (CC, CN e QP). ($p \leq 0.05$) (GRÁFICO 2).

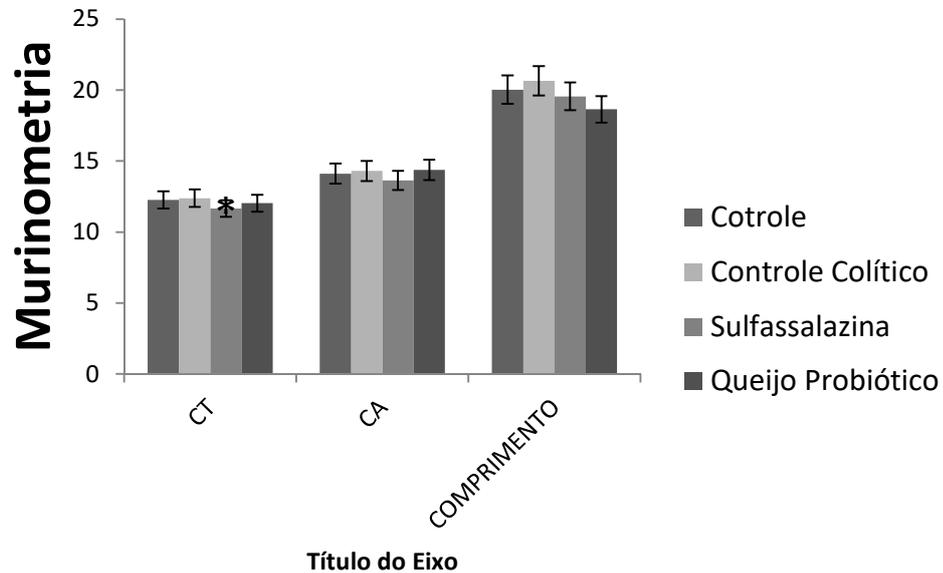


GRÁFICO 2 - Valores médios de circunferências torácica (CT) e abdominal (CA), e comprimento de ratos com colíte induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino probiótico. * ($p \leq 0.05$) comparado com os grupos controle negativo e colíticos segundo teste ANOVA -Kruskal-Wallis

Ambos os grupos também não apresentaram diferença significativa em relação ao índice de massa corporal (IMC) (GRÁFICO 3).

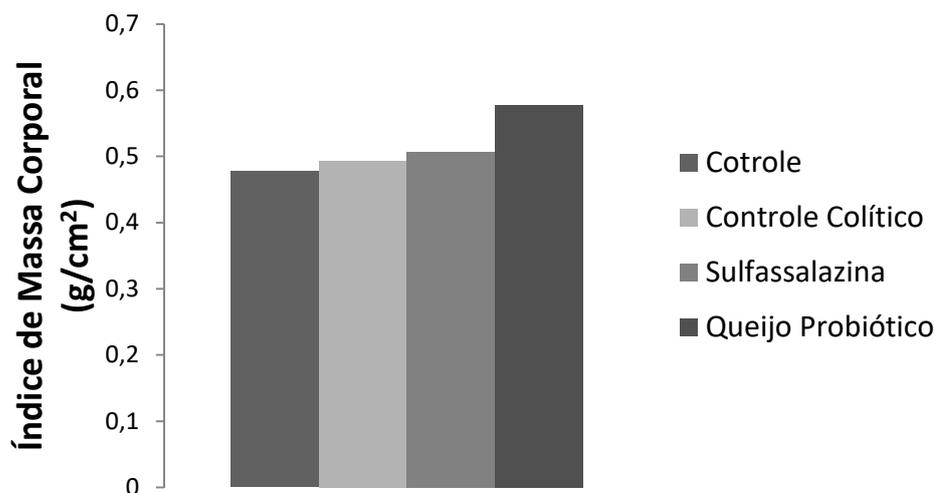


GRÁFICO 3 - Valores médios de Índice de Massa Corporal (IMC) de ratos com colíte induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino probiótico (teste ANOVA).

5.2 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA DO DANO COLÔNICO

Na figura 4 estão apresentados os valores médios para o dano colônico macroscópico avaliado pela metodologia proposta por Bell, Gall e Wallace (1995). Constatou-se a redução do dano macroscópico nos animais dos grupos tratados com queijo caprino probiótico ou com sulfassalazina quando comparado ao grupo CC.

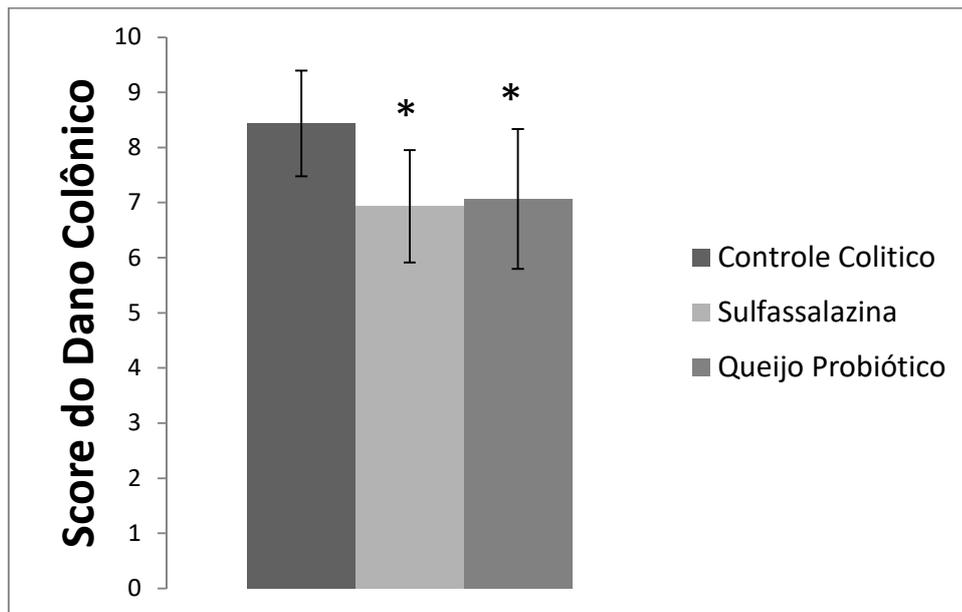


GRÁFICO 4: Valores médios do Score do dano colônico segundo escala de Bell, Gall e Wallace (1995) em ratos com colíte induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino probiótico, $*(p \leq 0.05)$ comparado com o grupos controle colítico segundo teste ANOVA -Kruskal-Wallis

Ainda com relação a avaliação macroscópica da lesão do cólon – Relação peso do cólon dos animais como mostra a Tabela 4, houve diferença estatística entre o grupo controle colítico que obteve o maior peso do cólon, isso demonstra que o mesmo sofreu o maior dano colônico em relação aos grupos Sulfassalazina e queijo probiótico, onde os mesmos tiveram valores reduzidos, o que submete o menor dano colônico. Estes resultados reforçam nossa hipótese que o tratamento com probiótico tem mostra de eficácia na redução das lesões intestinais.

Já no comprimento do cólon dos animais não houveram diferenças estatísticas significantes, mas na relação peso/comprimento os grupos experimentais (Sulfassalazina e queijo probiótico) apresentaram reduzidos os danos colônicos em comparação ao controle colítico ($p \leq 0.05$).

Tabela 4 - Valores da avaliação macroscópica do dano colônico de ratos com colite induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino tipo coalho probiótico potencial

Parâmetros	Controle	Controle Colítico	Sulfassalazina	Queijo Probiótico
Peso do cólon	1,51 ± 0,32	3,12 ± 0,46	2,27 ± 0,28*	2,56 ± 0,20*
Comprimento do cólon	15,21 ± 1,75	15,79 ± 1,34	14,92 ± 1,82	15,79 ± 1,34
Relação peso/comp.	0,10 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,16 ± 0,02*	0,16 ± 0,02*

N=8 para todos os grupos. (*) denota diferença estatística ($p \leq 0.05$) comparado com os grupos controle e controle colítico.

5.3 INFLUÊNCIA DO QUEIJO PROBIÓTICO NOS VALORES LIPÍDICOS E GLICÊMICOS

Em relação aos níveis lipídicos, os valores de colesterol total do grupo tratado com o medicamento sulfassalazina (87,33 mg/dL) não apresentaram diferenças estatísticas relevantes em comparação ao grupo CN (94,50 mg/dL), podendo se dizer que foram semelhantes. Já o grupo tratado com o queijo probiótico apresentou diferenças significativas comparadas ao grupo controle, com menores níveis de colesterol total circulante (66,71 mg/dL), e resultados semelhantes ao grupo controle colítico ($p \leq 0.05$). Nos níveis de HDL também houveram diferenças significativas dos grupos tratados em comparação ao controle e controle colítico, tanto o grupo tratado com queijo (24,25 mg/dL) como o grupo tratado com sulfassalazina (21,20 mg/dL) apresentou menores valores comparados ao CN (29,29 mg/dL) ($p \leq 0.05$) porém maiores valores quando comparados ao CC. Não houve diferenças estatísticas nos níveis de LDL do grupo tratado com queijo (36,33 mg/dL) comparado ao CC (56,40 mg/dL). Porém, houve uma diminuição dos seus níveis em comparação ao grupo CN e sulfassalazina (Tabela 5). Uma justificativa para o aumento destes dois parâmetros (LDL e HDL) é o processo inflamatório da doença. Os níveis de triglicerídeos apresentaram-se elevados no grupo controle colítico (65,83 mg/dL) estando estatisticamente semelhante nos grupos CN (50,50 mg/dL) diferente do SZ e QP (Tabela 5).

Nos níveis glicêmicos observou-se que o grupo tratado com queijo probiótico (140,86 mg/dL) obteve valores estatísticos semelhantes ao controle negativo (132,14 mg/dL), com resultados significativamente reduzidos em relação ao grupo da sulfassalazina e o controle colítico (Tabela 5), o que evidencia o efeito hipoglicêmico dos probióticos presentes no queijo.

Tabela 5 - Valores para parâmetros bioquímicos de ratos com colite induzida por DNBS tratados ou não com queijo caprino tipo coalho probiótico potencial.

	Controle Negativo	Controle Colítico	Sulfassalazina	Queijo Probiótico
Colesterol total	94,50 ± 5,41 ^B	62,30 ± 9,55 ^A	87,33 ± 8,78 ^B	66,71 ± 5,25 ^A
HDL	29,29 ± 2,19 ^A	18,70 ± 2,45 ^B	21,20 ± 2,57 ^C	24,25 ± 4,50 ^C
LDL	56,40 ± 7,97 ^B	30,73 ± 4,04 ^A	57,30 ± 7,31 ^B	36,33 ± 4,09 ^A
Triglicerídeos	50,50 ± 2,74 ^A	65,83 ± 9,74 ^B	43,50 ± 8,55 ^A	46,12 ± 6,38 ^A
Glicose	132,14 ± 24,10 ^A	184,00 ± 27,08 ^B	161,37 ± 24,77 ^B	140,86 ± 22,10 ^A

Valores são medias (\pm DP). N=8 para todos os grupos. Linhas com diferentes letras são diferentes ($p \leq 0.05$) entre si.

6 DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado com animais portadores de colite ulcerativa induzida por ácido DNBS, para tanto se faz necessário o uso de novas possibilidades de intervenção nutricional que buscam tanto a diminuição da atividade inflamatória das DII's quanto suas complicações, visto que o quadro clínico da doença leva à resistência a insulina e em alguns casos o aumento dos níveis lipídicos sanguíneos.

Os resultados deste estudo demonstraram o efeito protetor do queijo caprino adicionado de culturas probióticas em animais com colite ulcerativa induzida. Assis et. al. (2015), ao verificar a razão peso / comprimento do cólon em animais colícticos tratados com probióticos observou redução no dano macroscópico do cólon, o que se assemelha ao presente estudo. Em outro estudo Peran et al. (2007) verificou que os probióticos *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* demonstraram atividade anti-inflamatória intestinal no modelo de colite induzida em ratos, através do ácido TNBS, apesar de cada probiótico exibir o seu próprio perfil anti-inflamatório, podendo ser considerados potenciais adjuvantes no tratamento da doença inflamatória intestinal.

Ainda de acordo com os resultados do presente estudo, foi verificado por Lima et. al (2015) que o leite de cabra também apresentou efeito semelhante, havendo redução do dano colônico macroscópico, com diminuição da inflamação ao longo do tecido do cólon dos animais do experimento, apresentando também melhora nas lesões histológicas, com a redução da infiltração leucocitária e preservação da arquitetura tecidual do órgão, resultando na preservação do epitélio. Conforme Martinez-Ferez et al. (2006), o leite caprino é considerado uma fonte natural de oligossacarídeos. Lara-Villoslada et al. (2006), demonstraram que os oligossacarídeos do leite caprino exerceram atividade anti-inflamatória em modelo experimental de ratos com colite induzida (DADDAOUA et al. 2006).

O processo inflamatório, ocasionado por doenças inflamatórias intestinais podem causar alterações tanto no perfil lipídico quanto no perfil glicêmico dos seus portadores. Estudos evidenciam tal fato cada vez mais e sugerem que a alteração no metabolismo lipídico pode estar relacionada à presença de inflamação crônica, mesmo com a doença em remissão.

Nas DII's, os marcadores inflamatórios como PCR (proteína c reativa), TNF- α (fator de necrose tumoral- α), IL-6 (interleucina 6) e receptor CD40 estão associados

a alterações nas concentrações de lipídeos, em que se verifica redução do HDL-c, hiperhomocisteinemia, resistência insulínica e disfunção endotelial (ADORNE, 2016).

De acordo com Jonkers et al. (2012), Mallon et al. (2007) e Orel et al. (2014), os probióticos podem alterar o equilíbrio microbiano intestinal bloqueando os locais de adesão tanto por competição de nutrientes com seus efeitos antimicrobianos aumentando a produção de butirato e ácidos graxos de cadeia curta, o que diminui o pH do cólon e inibe o crescimento de bactérias patogênicas. O butirato também fornece nutrientes para o epitélio e afeta positivamente a barreira intestinal. Além disso, os probióticos em geral podem afetar o sistema imunológico através de vários mecanismos, incluindo mudanças na produção de citocinas, indução de células T reguladoras e aumento da morte microbiana. Podem causar impactos sobre a sobrevivência e o crescimento das células intestinais e inibir o processo de apoptose das mesmas. Todos esses mecanismos podem modificar a imunidade da mucosa que se encontra alterada.

O que se observa nesse estudo é que o perfil lipídico encontra-se alterado devido a patologia instalada, porém com administração do alimento probiótico notou-se estabilidade nos valores e melhora nos níveis de lipídios e glicose, comparados aos animais que não possuem nenhum tipo de doença, principalmente no que diz respeito aos valores de LDL e triglicérides semelhante ao que Chen et al. (2010) descreveu em estudos *in vitro* realizados, onde leveduras foram responsáveis por diminuir o colesterol. Outros achados demonstraram que as cepas probióticas de *Lactobacillus* apresentou efeitos hipocolesterolêmicos em ratos e camundongos após Hipercolesterolemia induzida (EL-SHA et al., 2009; GERAYLOU et al., 2013; NGUYEN, KANG E LEE, 2007).

Um ensaio clínico mostrou que uma administração regular de probióticos selecionados reduz a concentração de colesterol no soro, especialmente a lipoproteína de baixa densidade (LDL) (Ebringer et al., 2008). Supõe-se que as bactérias probióticas podem metabolizar o colesterol e, portanto, reduzir sua reabsorção no trato gastrointestinal. Isso foi demonstrado em experimentos que indicam que *Lactobacillus* *in vitro* e *in vivo*, Bifidobactérias e outras bactérias do leite assimilam o colesterol, incorporam o em membranas, desconjugam e precipitam os ácidos biliares. Os ácidos biliares condicionados são menos solúveis e, portanto, menos absorvidos do lúmen intestinal do que suas formas conjugadas (Ebringer et al., 2008).

Outros estudos mostram que o consumo de *bifidobactérias*, diminuem os níveis de colesterol total pela diminuição do LDL-colesterol, enquanto que os níveis de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade (HDL) aumentam ligeiramente (HARA; HAGA; KIRIYAMA, 1998; LIONG; SHAH, 2005).

Mecanismos sugeridos para a remoção de colesterol por probiótico no intestino inclui absorção de colesterol pelo crescimento das células, ligação do colesterol na superfície celular, incorporação de colesterol na membrana celular, desconjugação da bile via hidrolase salina biliar e co-precipitação de colesterol com bilis desconectada (KUMAR et al., 2012; LIONG, 2010).

No presente estudo observou-se diminuição da glicose sanguínea. Resultado semelhante ao que Chen et. al. (2014) encontrou em seu experimento, onde demonstrou que a administração de probióticos do tipo *L. rhamnosus* reduziu efetivamente os níveis de glicemia em jejum no sangue de camundongos. Isso pode indicar que estes probióticos podem usar glicose e alterar o ambiente intestinal.

A redução nestes valores está associada também a outros parâmetros avaliativos como ação inibitória dos probióticos da enzima intestinal alfa glicosidase, que tem a função de fracionar a sacarose, o amido e a maltose, e conseqüentemente, pode adiar a digestão e a absorção desses Carboidratos e assim reduzir a hiperglicemia pós-prandial (JONG & BHANDARI & KAWABATA 2007). Corroborando com esse estudo Chen et. al. (2014) demonstrou que a administração do probiótico *L. casei* apresentou melhor atividade inibidora da alfa glicosidade in vitro.

Outro fator que interfere nos níveis de glicose sanguínea são os valores de hemoglobina glicosiliada (HbA1c) que define o número de moléculas de glicose ligadas à hemoglobina em células vermelhas do sangue, o que é portanto um fator importante usado para monitorar a longo prazo equilíbrio de glicose no sangue (TABUCHI et. al. 2003). Chen et. al. (2014) demonstrou que a administração de *L. casei* reduziu significativamente os valores de HbA (HbA1c) em ratos com diabetes tipo 2 induzida.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O leite de cabra adicionado de cultura probiótica demonstrou ter atividade anti-inflamatória intestinal, efeito hipolipídico e hipoglicêmico quando administrado como um pré-tratamento em animais colícticos. Portanto, o uso de microrganismos probióticos aliados a substâncias prebióticas tem gerado inúmeras pesquisas em todo mundo.

O consumo frequente de alimentos contendo microrganismos benéficos parece ser uma alternativa viável tanto para o controle da glicemia e lipídios plasmáticos, como para o tratamento de doenças intestinais e suas complicações.

Entretanto, mais estudos, principalmente clínicos, devem ser realizados para comprovar a potencialidade de probióticos na saúde humana.

REFERÊNCIAS

- ADORNE, E. F. **Avaliação do perfil lipídico em pacientes com doença inflamatória intestinal**. 2016. Dissertação (Mestrado em medicina e ciências da saúde). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.
- BEZERRA, A.; CARVALHO, N.; VIANA, C.; CAROLINA, A. Efeito da suplementação de probióticos no diabetes mellitus: uma revisão sistemática. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)**, v. 15, n. 2, 2017.
- BOUNOUS, G.; KONGSHAVN, P.A.L.; GOLD, P. The immunoenhancing Property of Dietary Whey Protein Concentrate. **Clinical and Investgative Medicine**, v. 11, n. 4, p. 271-278, 1988.
- BOYAZOGLU, J.; MORAND-FEHR, P. Mediterranean dairy sheep and goat products and their quality. A critical review. **Small Ruminant Research**, Amsterdam, v. 40, n. 1, p. 1-11, 2001
- CHACÓN VILLALOBOS, A. Aspectos nutricionales de la leche de cabra (*Capra hircus*) y sus variaciones em el proceso agroindustrial. **Agronomía Mesoamericana, Alajuela**, v. 16, n. 2, p. 239-252, 2005.
- CHAUHAN, S. V.; CHORAWALA, M. R. Probiotics, prebiotics and synbiotics. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.3, p.711-726, 2012.
- CHAVES, G. D. M.; LISERRE, A.; ZACARHENCO, P.; SANTOS, K. M. O.; MORENO, I. Simulação do sistema gastrintestinal humano para avaliação da resistência de probiótico em queijo de coalho com leite de cabra. In: **Embrapa Caprinos e Ovinos-Artigo em anais de congresso (ALICE)**. In: CONGRESSO INTERINSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 3., 2009, Campinas. Anais... Campinas: ITAL: IAC; Jaguariúna: Embrapa Meio Ambiente, 2009. 6 f. 1 CD-ROM., 2009.
- CORREIA, M. I. T. D.; LIBOREDO, J. C.; CONSOLI, M. L. D. The role of probiotics in gastrointestinal surgery. **Nutrition**, v.28, n.3, p.230-234, 2012.
- CUPPARI, L. **Guia de nutrição clínica: Clínica no adulto**. 3ª ed. Barueri, SP: Manole, 2014. (Série guias de medicina ambulatorial e hospitalar/ editor Nestor Schor)
- DADDAOUA, A. et al. Goat milk oligosaccharides are anti-inflammatory in rats with hapteninduced colits. **The Journal of Nutrition**, v.136, n.3, p.672-676, 2006.
- DERIKX, L.; DIELEMAN, L. A.; HOENTJEN, F. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 30, n. 1, p. 55-71, 2016.
- GARCÍA, V. et al. **Improvements in goat milk quality: A review**. **Small Ruminant Research**. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.12.034>, 2014.
- HAENLEIN, G. F. W. Goat milk in human nutrition. **Small Ruminant Research**, Amsterdam, v. 51, n. 2, p. 155-163, 2004.

JONKERS, D.; PENDERS, J.; MASCLÉE, A.; PIERIK M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs*;72:803e23. 2012

JONG-ANURAKKUN N.; BHANDARI, M.R.; KAWABATA, J. Alpha-Glucosidase inhibitors from Devil tree (*Alstonia scholaris*). **Food Chem**;103:1319–23, 2007.

JENNESS, R. Composition and Characteristics of Goat Milk: Review 1968-1979. **Journal of Dairy Science**, v. 63, n. 10, p. 1605-1630, 1980.

KUMAR, S.; A, BANSAL.; A, CHAKRABARTI.; SINGHI, S. Evaluation of efficacy of probiotics in prevention of candida colonization in a PICU—a randomized controlled trial, **Crit. Care Med.** 41 (2013) 565–572.

LARA-VILLOSLADA, F. et al. Oligosaccharides isolated from goat milk reduce intestinal inflammation in a rat model of dextran sodium sulfate-induced colitis. **Clin. Nutr.** v.25, p.477–488, 2006.

L. H. (eds.), **Encyclopedia of Dairy Sciences**, 2 ed., v. 3, San Diego: Academic Press, p. 484-493, 2011.

MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. Krause **Alimentos, Nutrição & Dietoterapia**. 11ª Edição. São Paulo, Editora Roca, 2012. 1242p

MAZOCHI, V. et al. Iogurte probiótico produzido com leite de cabra suplementado com *Bifidobacterium* spp. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 2010.

MATSUSHITA, K. et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2006;26(4);871-6.

MALLON, P.; MCKAY, D.; KIRK, S.; GARDINER, K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. **Cochrane Database Syst Rev** 2007:CD005573.

MARTINEZ-FEREZ, A. et al. Goats' milk as a natural source of lactose-derived oligosaccharides: Isolation by membrane technology. **International Dairy Journal**, v.16, p.173–181, 2006.

NGUYEN, N.T, et al. Definition of Metabolic Syndrome—Scott M. Grundy. Association of Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome with Obesity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. **J Am Coll Surg** ;207:928-34,2008.

OLIVEIRA, Cybelle Pereira de et al. Ações de bactérias lácticas de duas marcas comerciais de leites fermentados sobre o ganho de peso e parâmetros hematológicos e histopatológicos de ratos wistar fazendo uso de indometacina. 2009.

OREL, R.; KAMHI TROP, T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol WJG** 2014;20:11505e24.

PANDYA, A. J.; GHODKE, K. M. Goat and sheep milk products other than cheeses and yoghurt. **Small Ruminant Research**, v. 68, p. 193-206, 2007.

PARK, Y. W. Minor Species Milk. In: PARK, Y. W., HAENLEIN, G. F. W. Handbook of Milk of Non-bovine Mammals. **Oxford: Blackwell Publishing Professional**, 2006. p. 393-406.

PARK, Y. W. et al. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. **Small Ruminant Research**, v. 68, p. 88-113, 2007.

PERAN, L. et al. A comparative study of the preventative effects exerted by three probiotics, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*, in the TNBS model of rat colitis. **Journal of Applied Microbiology**, v.103, p.836–844, 2007.

PUUPPONEN-PIMIÄ, R.; AURA, A.M.; OKSMAN-CALDENTY, K.M.; MYLLÄRINEN, P.; SAARELA, M.; MATTILA-SANHOLM, T.; POUTANEN, K. Development of functional ingredients for gut health. **Trends Food Sci. Technol.** Amsterdam, v.13, p.3-11, 2002.

RIBEIRO, E. P.; GUEDES SIMÕES, L; HYPPOLITO JURKIEWICZ, C. Desenvolvimento de queijo minas frescal adicionado de *Lactobacillus acidophilus* produzido a partir de retentados de ultrafiltração. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 29, n. 1, 2009.

RUBINO, R.; MORAND-FEHR, P.; RENIERI, C.; PERAZA C.; SARTI, F. M. Typical products of then small ruminant sector and the factors affecting their quality. **Small Ru minant Research**, Amsterdam, v. 34, n. 3, p. 289-302, 1999

RODRIGUEZ, V. A.; CRAVERO, B. F.; ALONSO, A. Proceso de elaboración de yogur deslactosado de leche de cabra. **Ciência e Tecnologia de Alimentos, Campinas**, v. 28 (Supl.), p. 109-115, dez. 2008.

SAMAH, S.; RAMASAMY, K.; LIM, S. M.; NEOH, C. F. et al. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **diabetes research and clinical practice**, v. 118, p. 172-182, 2016.

STELLA, V.;POSTAIRE,E. Évaluation de L'Effect Protecteur Antiradicalaire d'un Lactosérum Multiférenté en Doses Réitérées chez le Rat. **Compters Rendus de Societe Biologique**, v. 189, p. 1191-1197, 1995.

GUERRA, I. C. D. et al. Análise comparativa da composição centesimal de leite bovino, caprino e ovino. Encontro nacional de iniciação a docência. 2010.

SLAČANAC, V., et al. Nutritional and therapeutic value of fermented caprine milk. **International Journal of Dairy Technology**, v. 63, n. 2, p. 171-189, mai. 2010.

SOUZA, P. H. M.; SOUZA NETO, M. H.; MAIA, G. A. Componentes funcionais nos alimentos. **Boletim da SBCTA**. v. 37, n. 2, p. 127-135, 2003.

SOMABHAI C.A.; RAGHUVANSHI R.; NARESHKUMAR G.: Genetically engineered *Escherichia coli* Nissle 1917 synbiotics reduce metabolic effects induced by chronic consumption of dietary fructose. **PLoS One** 2016, 11:e0164860.

TABUCHI . M., et al. Antidiabetic effect of *Lactobacillus GG* in streptozotocin-induced diabetic rats. **Biosci Biotechnol Biochem** 2003;67:1421–4.

TURSI, A.; BRANDIMARTE, G.; PAPA, A.; GIGLIO, A.; ELISEI, W.; GIORGETTI G.M. et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Am J Gastroenterol** 2010;105:2218e27.