Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2013;34(3):339-344
ISSN 1808-4532

Níveis séricos de cortisol basal em ratos sob tratamento oral com kefir

Bárbara de Oliveira Prado[1,*]; Cibelle Barcelos Filipini[1]; Ricardo Rodrigues da Cunha Teixeira[3]; Diego Viana Melo[3]; José Antonio Dias Garcia[4]; Ciderléia Castro de Lima[5]; Ana Maria Duarte Dias Costa[6]; Fábio de Souza Terra[7]

[1]Enfermeira mestranda em Enfermagem Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), Linha de Pesquisa Enfermagem e Saúde Materno-Infantil.
[2]Enfermeira mestranda em Enfermagem Universidade Federal de Alfenas (UNIFENAS-Alfenas-MG) , Linha de Pesquisa O processo do cuidar em enfermagem.
[3]Acadêmicos de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-Alfenas-MG).
[4]Professor e Doutor em Fisiologia, membro do Núcleo de Pesquisa de Farmacologia e Cirurgia Experimental Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-Alfenas-MG).
[5]Enfermeira mestranda em Enfermagem Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), Linha de Pesquisa Enfermagem e Saúde Materno-Infantil; professora na Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-Alfenas-MG) e participante do Núcleo de Pesquisa de Farmacologia e Cirurgia Experimental.
[6]Professora e Doutora, membro do Núcleo de Pesquisa de Farmacologia e Cirurgia Experimental Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-Alfenas-MG).
[7]Professor e Doutor na Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

RESUMO

A via de metabolismo do kefir ainda é desconhecida em muitas funções, pois há poucos estudos que a evidenciam. Assim a proposta do presente estudo é avaliar o efeito do kefir sobre os níveis séricos de cortisol basal. Um Estudo experimental em que foram utilizados 60 ratos, machos, wistar, peso de 180±30g, sendo 20 animais de experimento por 07, 14 e 21dias, divididos em Kefir 20g/200ml (GK); Dexametasona 0,125mg/kg (GD); Ranitidina 0,85mg/kg (GR); Omeprazol 0,68mg/kg (GO); Controle água *ad libitum* (GCO). Os resultados foram avaliados pelo Software BioEstat 5.0, e para verificação do nível de significância (α<5%) usou-se a ANOVA com o teste *Tukey-kramer e Bartlett's test*. Os resultados obtidos revelaram que o cortisol basal (µg/dL) do sangue de 60 ratos (*Rattus norvegicus*) submetidos ao tratamento, com D7 (P<0.05), evidenciou no GR uma média representativa sobre os demais grupos com 2.2075 µg/dl, e desvio padrão (SD) de 0.4329 µg/dl. Já em D14, as alterações evidenciadas foram relativamente mínimas e pouco representativas, com D21 quando relacionado o GO e GR (P<0.01), ao que tange a relação entre o GK e o GD apresentou diferenças significativas (P< 0,001). A média no GK foi de 3,4 µg/dl com um SD de 0,3238 µg/dl sobre os demais grupos experimentais, o GD apresentou níveis muito baixos de cortisol com 0,0275µg/dl e o SD de 0,009574 µg/dl. Conclui-se que o Kefir, quando consumido em doses contínuas e diariamente, repercutiu na elevação dos níveis séricos de cortisol. Não foi possível estabelecer a via de mecanismo que tenha contribuído para tal, entretanto, esse aumento ocorreu sem que os animais sofressem qualquer tipo de dano, ou seja, os animais submetidos ao tratamento com kefir mostraram-se mais vistosos, pelagem firme e com brilho, esboçando aspecto saudável.

Palavras-chave: Kefir. Probióticos. Cortisol Basal.

INTRODUÇÃO

O Kefir pertence a uma classe chamada probióticos, que se caracteriza pela presença de microrganismos vivos capazes de afetar de forma benéfica seu consumidor. Exercem funções satisfatórias à saúde do hospedeiro animal (Rossi, 2001; Otes & Cagindi, 2003; Schneedorf & Anfiteatro, 2004).

Trata-se de uma bebida levemente ácida, cujo pH varia em torno de 4,2 e 5,5, dependendo do tempo de fermentação, e vem sendo utilizado há milhares de anos, cuja origem se deu na região das montanhas do Cáucaso (Schneedorf & Anfiteatro, 2004). No final do século XIX, tal bebida começou a popularizar-se fora da Rússia, através de seu emprego em sanatórios russos, no tratamento de tuberculose e problemas gastrointestinais. Seu nome é derivado do eslavo *Keif* que significa "bem-estar" ou "bem-viver".

A maneira mais simples de se conduzir o preparo do Kefir é de se permitir uma fermentação em água açucarada ou leite em recipiente não metálico no qual se constitui microscopicamente em mais de 40 cepas de bactérias e leveduras, encapsuladas por uma matriz de polissacarídeos insolúveis que são secretados. O grãos de Kefir são compostos por algumas bactérias dos gêneros *Lactobacillus* sp, *Lactococcus* sp, *Leuconostoc* sp, *Acetobacter* sp e *Streptococcus* sp, e leveduras dos gêneros *Kluyveromyces* sp, *Candida* sp, *Sacharomyces* sp e *Torula* SP (Schneedorf & Anfiteatro, 2004).

Autor correspondente: Bárbara de Oliveira Prado. Universidade Federal de Alfenas. E-mail: barbaraprado89@hotmail.com.

Faz saber que o kefir também possui propriedades cicatrizantes verificadas com o uso de uma pomada à base de Kefir em ratos albinos com ferida dorsal infectada por *Staphylococcus aureus*. A cicatrização foi observada de maneira mais eficaz nos animais tratados com a formulação com Kefir (70%) (Rodrigues et al., 2005).

O presente estudo teve por objetivo avaliar os efeitos do kefir sobre os níveis do cortisol basal na determinação do estresse.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental, como parte do projeto "Efeitos do Kefir na evolução e cura de úlceras gástricas em ratos", Protocolado no CEP da Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS sob o Parecer nº. 17A/2009, respeitando a Legislação Brasileira de Animais de Experimentação, regulamentada pela Lei Federal 6.638/1979 (Brasil, 1979). Todo o experimento obedeceu aos princípios éticos em experimentação animal, preconizado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA, 1991).

Protocolo animal

Foram utilizados 60 ratos *(Rattus norvegicus)* brancos, da linhagem wistar, machos e adultos com três meses de vida, pesando 180 ± 30g, provenientes do Biotério, Central da Universidade José do Rosário Vellano, na cidade de Alfenas-MG. Estes animais ficaram sob observação diária no Biotério de Pós Graduação da UNIFENAS, com iluminação ambiente, recebendo ração própria para roedores e água *ad libitum.*

As lesões gástricas por estresse foram induzidas seguindo o método descrito por TAKAGI; OKABE (Takagi & Okabe, 1968), em que cada rato ficou imobilizado em um compartimento individual (tubo contensor), método descrito por Basile et al. (1990) e a seguir imersos verticalmente, até ao nível da região xifoide, em um reservatório contendo água corrente a temperatura de 25°C (Cardoso; Pereira & Carvalho, 2003) permanecendo por 6 horas após terem sido submetidos a um jejum de 12 horas.

Após indução da úlcera os ratos foram acomodados aleatoriamente em gaiolas devidamente identificadas (n=4) iniciando o protocolo terapêutico.

Os grãos de Kefir utilizados no presente estudo foram obtidos do laboratório de microbiologia do Professor Fiorini da Universidade José do Rosário Vellano, onde estiveram armazenados e congelados a -20ºC. Para cultivo foi seguido rigorosamente o protocolo experimental garantindo a qualidade da bebida. Tal método de estocagem vem garantir atividade microbiana por 7 a 8 meses (Witthuhn; Cilliers & Britz, 2005).

Protocolo Terapêutico

Os animais foram divididos em 03 períodos experimentais, cada período com 20 animais por experimento, sendo submetidos previamente a indução da úlcera gástrica por estresse (Cardoso; Pereira & Carvalho, 2003). Permaneceram sob observação e tratamento por 07; 14 e 21 dias, divididos da seguinte forma:

Grupo GK4 – quatro animais receberam Kefir (20g/200ml Água Filtrada) trocado a cada dois dias a solução aquosa + ração própria para roedores.

Grupo GD4 - quatro animais receberam dexametasona na dose de 0,125 mg/kg ao dia o que difere da dose 1,25mg/kg/dia (Cupolilo et al., 2007), sendo administrada uma vez ao dia por gavagem + água *ad libitum* + ração própria para roedores.

Grupo GR4 - quatro animais receberam Ranitidina na dose de 0,85 mg/kg (Abrahão et al., 1999) uma vez ao dia por gavagem + água *ad libitum* + ração própria para roedores.

Grupo GO4 - quatro animais receberam Omeprazol na dose de 0,68 mg/kg (Abrahão et al., 1999) uma vez ao dia por gavagem + água *ad libitum* + ração própria para roedores.

Grupo CO4 – quatro animais representaram o grupo controle e não receberam tratamento medicamentoso. Foi oferecida água *ad libitum* + ração própria para roedores. O objetivo desse grupo foi observar, bem como comparar o resultado com os outros animais em tratamento.

Foi utilizado para o experimento uma solução aquosa do Kefir, fermentada por 48 horas, obtida através do cultivo dos grãos em uma solução de açúcar mascavo (produto comercial) e água destilada na proporção de 20 g em 200 mL, em dois recipientes vítreos. Esta alíquota foi mantida após substituição de nova solução a cada dois dias, mantendo assim a troca de forma intercalada, para que a cada 24 horas houvesse solução suficiente para uso durante os experimentos (Zolini, 2006).

Protocolo para coleta de sangue

Após cada período do experimento os animais foram submetidos a um período de jejum de 8 horas. Após esse período foram anestesiados com pentobarbital sódico 30mg/kg via intra-peritonial e procedida à coleta de sangue por punção intracardíaca (Amorim et al*.,* 2002). O material foi depositado em frasco sem anticoagulante e encaminhado ao laboratório Carlos Chagas da cidade de Alfenas-MG. Após proceder a centrifugação do material, encaminhou-se aos laboratórios conveniados Balague Center em Sorocaba (SP) e ao Laboratório Álvaro em Cascavel (PR) para análise bioquímica do cortisol basal, sendo empregado neste caso o método o utilizado pelo laboratório para a análise das amostras do cortisol que foi o de Quimioluminescência (Cruz et al., 2012).

Protocolo de Eutanásia

A eutanásia foi realizada nos grupos, após os animais estarem seguramente anestesiados pela via intraperitonial com pentobarbital sódico 30mg/kg (Amorim et al., 2002*)* administrando uma superdosagem do mesmo composto utilizado para o processo anestésico levando-os a uma parada respiratória seguida por parada cardíaca.

Análise Estatística

Os resultados foram avaliados pelo software *BioEstat 5.0* e para verificação do nível de significância ($\alpha<5\%$)

utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA) por meio do Teste de *Tukey-kramer* e *Bartlett's test* (Weschenfelder et al., 2011; Snedecor & Cochran, 1989). Sendo os resultados expressos em Média e Desvios-Padrão (SDs).

RESULTADOS

Os dados obtidos por meio dos experimentos foram agrupados em tabela, sendo que os dados correspondentes aos níveis de cortisol basal evidenciado através da análise bioquímica foram submetidos à análise estatística analítica, por meio do software *BioEstat 5.0* e aplicado os Testes de *Tukey-kramer* e *Bartlett's test*, por tratar de variáveis numéricas, que compara a repartição dos dados em dois ou mais grupos com a repartição esperada, com nível de significância de 5%. Os resultados expressos em Média, Desvio Padrão (SDs) denotam os níveis de cortisol basal.

Foi possível observar que com sete dias de tratamento, o grupo GCO em relação ao GD apresentou nível de significância considerável com P<0,001, sendo que o GK em relação ao GD apresentou significância. Assim como nos GR em relação ao GD e o GO com p<0,05 em que a diferença é evidenciada pelas médias obtidas por meio dos dados extraídos dos exames laboratoriais conforme Tabela 1.

Aos 14 dias do experimento não foram evidenciadas diferenças estatísticas relevantes. As alterações evidenciadas nas médias podem ter sido influenciadas pelo meio, o que possivelmente sofreu uma alteração ao acaso, conforme Tabela 1.

Contudo, aos 21 dias de tratamento os grupos que apresentaram diferenças estatísticas significativas foram os animais pertencentes ao GK comparados aos animais do GO com p<0,01, assim como foi possível observar tais diferenças entre os animais do GK e GR (p<0,01). As diferenças evidenciadas podem ser observadas por meio da análise das médias apresentadas nos respectivos grupos conforme Tabela 1.

Tabela 1- Análise Bioquímica de Cortisol Basal (µg/dL) do sangue de 60 ratos (*Rattus norvegicus*) submetidos a 7 (D7), 14(D14) e 21(D21) dias de tratamento com Média e Desvio Padrão (SDs).

GRUPOS	MÉDIA (D7)	SDs (D7)	MÉDIA (D14)	SDs (D14)	MÉDIA (D21)	SDs (D21)
GK	2,0250	1,095 [a]	1,5225	0,7962	3,4	0,3238 [c]
GO	2,0925	0,4968 [a]	1,675	0,5671	1,4725	0,7053 [d]
GR	2,2075	0,4329 [a]	2,0725	0,6357	1,4775	0,371 [d]
GD	0,165	0,08185 [b]	0,835	0,8908	0,0275	0,009574[c]
GCO	2,8	0,6868 [b]	1,455	0,4240	2,5175	0,7821

D7: P<0,05[a] e P<0,001[b]
D21: P<0,001[c] e P<0,01[d]

GK-Kefir
GO= Omeprazol
GR= Ranitidina
GD= Dexametasona
GCO= Controle
D = Dia

DISCUSSÃO

O aumento do valor de cortisol no sangue é um indicador muito utilizado para expressar condições de estresse físico, ambiental e emocional (Morgan & Iwana, 1997; Wendelaar, 1997; Wells & Pankhurst , 1999). Diante de situações de estresse o aspecto apático é possível de se evidenciar, todavia no presente estudo a elevação do cortisol sérico observada claramente em dias seriados nos níveis sanguíneos dos animais não corresponde a um estresse aparente. Pois no monitoramento diário dos animais durante o período experimental, visualmente eles apresentaram-se mais vistosos, alimentando-se melhor, sem aparentes disfunções sistêmicas na avaliação física.

É precípuo ressaltar que os animais foram submetidos a um estresse em dias que antecederam a coleta de sangue (07,14, 21) para posteriormente serem tratados com diferentes substâncias químicas com mecanismos de ação bem definidos.

Com base no mecanismo de ação dos fármacos escolhidos para o estudo, faz saber que os corticoides, dentre eles a dexametasona, estão sendo amplamente difundidos em tratamentos que visam reduzir os danos causados pelo ácido clorídrico (HCl) ou mesmo ação anti-inflamatória, pois seu mecanismo de ação está baseado no controle fisiológico da expressão do RNAm da COX2 (Kummer & Coelho, 2002). Além da ação anti-inflamatória, esse medicamento apresenta também ação imunossupressora (Finamor, Finamor & Muccioli, 2002).

Já a ranitidina constitui um dos medicamentos também amplamente utilizados, pois atuam como anti-histamínicos, causa um aumento do pH gástrico devido ao bloqueio dos receptores H2 da histamina (Abrahão, 1999). Contudo, trata-se de um fármaco com possíveis e diversos efeitos colaterais tais como disfunções hepáticas, alteração na contagem de células sanguíneas, agranulocitose, hipotensão, bradicardia e aplasia de medula óssea, dessa forma os riscos do seu uso contínuo são bem evidentes (Holtz, 2007).

Referente ao omeprazol, este é considerado uma pro-droga e está sendo utilizada na clinica por inibir a atividade da bomba de prótons e com isto impede a redução do pH gástrico (Bruni, 2000). Todavia, seu uso prolongado tem sido associado ao desenvolvimento de gastrite atrófica e tumores gástricos (Souza et al., 2002).

Contudo, o kefir mesmo utilizado há muitos anos ainda confere uma provocação no meio científico. Até o presente momento não se conseguiu esclarecer a origem evolutiva dos grãos de Kefir. Mesmo com o aporte de todos os componentes individualmente isolados da microbiota, não foi alcançada em laboratório sua formação espontânea. Novos grãos de Kefir só se originam da multiplicação e da repartição de grãos pré-existentes (Hafliger et al., 1991). Considerando as expectativas do consumidor e a crescente comercialização e consumo do produto na Europa Ocidental, nos últimos 100 anos de convivência com o Kefir, a legislação e a jurisprudência ainda não se definiram quanto a sua regulação e padronização (Weis et al 1986).

No Brasil, embora ainda não industrializado, encontra-se referência ao Kefir na legislação de leites fermentados. A resolução n° 5 de 13 de novembro de 2000 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimentos define o kefir como produto cuja fermentação realiza-se com cultivos acido lácticos elaborados com grãos de kefir (Brasil, 2000). Bezerra et al. (1999) afirma que o kefir vem conquistando adeptos em várias regiões do país. Sua preparação, apenas em escala artesanal, resulta em um produto com características físico-químicas, sensoriais e microbiológicas ainda não bem definidas.

Faz saber que o cortisol basal conhecido por "hormônio do estresse" é liberado frente a um desequilíbrio,

como forma de estabelecer a homeostase no organismo. Para tal, ele tem estreita relação com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por meio do hormônio adrenocorticotrófico.

Assim, ressalta-se em estudos que o cortisol exerce o papel de modulador da homeostase basal, o que resulta em respostas imunes, metabolismo intermediário e influência no sistema cardiovascular; frente a um desequilíbrio que em situações de estresse pode ser patológico ao metabolismo, ao crescimento, ao processo de regeneração tecidual e a resposta imunológica (Venker et al., 2010; Breen & Karsch, 2006).

Pela análise dos dados, é precípuo ressaltar que ao aplicar o *teste Bartlett`s* evidenciou que o grupo submetido ao tratamento com dexametasona (GD) demonstrou diferenças entre os SDs com nível de significância relevante sobre os demais grupos do experimento (p=0,02), o que sugere cautela em sua dosagem, pois mesmo com doses mínimas por sete dias pode levar a supressão da glândula supra-adrenal.

Para Cupolilo et al. (2007) o número e gravidade dos efeitos colaterais com o uso da dexametasona, propõe uma terapia com mais cautela, sendo levado em conta os riscos, contudo a opção pela administração em dose única de glicocorticoide, mesmo elevada, e de curta duração que seja inferior a sete dias pode não desencadear efeitos colaterais.

Faz saber que a ação anti-inflamatória e imunossupressora dos corticoides deve-se a inibição da liberação de mediadores químicos como as IL-1β, IL-6 e IL-12, e regulam o Fator de Necrose Tumoral (TNF-α) (Hong et al., 2009; Vinderola et al., 2005). Partindo desse pressuposto, a elevação favorecida do cortisol sérico no GK pode ter relação direta com a ação benéfica do kefir como agente anticarcinogênico, e ação anti-inflamatória, uma vez que estudos tem mostrado sua influência sobre as interleucinas IL-1β, IL-6 e IL-12.

Ao optar pelo kefir, considerou-se o fato de ser ele um produto funcional, ou seja, com capacidade de modular e influenciar os sistemas fisiológicos, como na síntese e liberação de cortisol, sem que isto pudesse comprometer outras funções orgânicas (Siró et al., 2008).

Estudo tem demonstrado que os efeitos dos probióticos são mediados pela ativação dos macrófagos, elevação dos níveis de citocinas, assim como pela atividade das células destruidoras naturais (NK-"natural killer") e pelas imunoglobulinas (Saad, 2006).

Contudo, pesquisas têm apontado algumas dificuldades em relação à produção de grãos de kefir devido à complexidade de microrganismos que fazem parte de sua constituição, o que pode ser influenciado pela forma de manipulação e estocagem (Fontán et al., 2006).

Diferentes populações de probióticos são usadas em tratamento de cárie, dermatites atópicas, asma, doença inflamatória do intestino, encefalopatia hepática, pancreatites, câncer do cólon, porém com poucas evidências científicas (Carpuso; Fave & Morelli, 2008; Douglas & Sanders, 2008).

Valores glicêmicos no presente estudo não foram monitorados, considerando ser um dado de complementação da persistência da elevação dos níveis de cortisol e sua influência quando animais são expostos a uma situação de estresse.

Com 14 dias de tratamento não foram observadas alterações significativas no Cortisol Basal quando comparado às drogas utilizadas. Pela ANOVA os dados não são estatisticamente significativos (p-valor=0.1980), ou seja, maior que 5%.

Por meio dos dados obtidos, com 21 dias de tratamento pode ser estabelecido com mais precisão que o kefir em uso prolongado tem influência nos níveis séricos de cortisol, quando comparado às médias obtidas pelos demais grupos experimentais. Os níveis de cortisol, no GK em relação ao GD, são estatisticamente significativos (p< 0,001), uma vez que no GD a média foi de 0,02µg/dl.

Dias et al. (2006) em estudo mostraram que o desmame precoce e tradicional pode ocasionar um evento de estresse e isto é evidenciado pelo cortisol basal, uma vez que com três dias posterior ao desmame a média foi de 0,20 µg/dl e 0,84 µg/dl e com sete dias de 0,26 µg/dl e de 0,99 µg/dl, respectivamente.

Desta forma, reforça-se a teoria de que quanto mais prolongado for o tratamento com corticoide, possivelmente o indivíduo poderá desencadear a supressão da glândula supradrenal, pois valores evidenciados no presente estudo mostram como os níveis de cortisol basal em média declinaram (Tabela 1).

Entretanto, no GK, assim como nos GO, GR e GCO os níveis séricos de cortisol basal apresentaram uma oscilação nos dias correspondentes ao experimento. Contudo tais oscilações com elevação evidente no GK, não representaram alterações físicas como sinais estresse, ou seja, os animais não apresentaram redução da ingesta alimentar e ou apatia comportamental, o que ficou evidente no GD. Sendo no GD aos 21 dias do experimento um ganho de peso em média de 5,5g, inferior aos demais grupos.

Diante do exposto, o estudo demonstrou que o kefir, quando consumido em doses contínuas diariamente repercutiu na elevação dos níveis séricos de cortisol. Entretanto, não foi possível estabelecer a via de mecanismo que tenha contribuído para tal, já que esse aumento ocorreu sem que os animais sofressem qualquer tipo de dano. Os animais submetidos ao tratamento com kefir mostraram-se mais vistosos, pelagem firme e com brilho, esboçando aspecto saudável.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos que colaboraram para a realização deste estudo.

ABSTRACT

Basal serum cortisol in rats under treatment with oral kefir

The metabolism pathway of kefir remains unknown with regard to many functions due to the few studies that have addressed this issue. The purpose of the present investigation was to evaluate the effect of kefir on basal serum cortisol. For such, 60 male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) weighing 180 ± 30 g were allocated to the following five groups: kefir group (KG) – 20 g/200 ml; dexamethasone group (DG) – 0.125 mg/kg; ranitidine group (RG) – 0.85 mg/kg; omeprazole group

(OG) – 0.68 mg/kg; and control group (CG) – water *ad libitum*. Evaluations were carried out on Days 7, 14 and 21 (20 animals per evaluation). Statistical analysis involved ANOVA with the Tukey-Kramer test and Bartlett's test, with the level of significance set to 5% ($p < 0.05$). All analyses were performed with the aid of the BioEstat 5.0 program. At the Day 7 evaluation, a significant increase ($p < 0.05$) in basal cortisol was found in the RG (2.2075 ± 0.4329 µg/dL), whereas non-significant changes were found at the Day 14 evaluation. At the Day 21 evaluation, significant changes were found in the OG and RG ($p < 0.01$). Moreover, significant differences were found between the KG and DG ($p < 0.001$); mean cortisol level in the KG was 3.4 ± 0.3238 µg/dL, whereas a very low cortisol level was found in the DG (0.0275 ± 0.009574 µg/dL). Based on the present findings, kefir leads to elevated serum cortisol when consumed in continuous, daily doses. While it was not possible to establish the mechanism that contributed to this result, the increase occurred apparently without causing harm, as the animals submitted to kefir had a firm, shiny coat and appeared healthy.
Keywords: Kefir. Probiotics. Basal cortisol.

REFERÊNCIAS

Abrahão S, Goldenberg S, Goldenberg A, Novo NF, Juliano Y. Efeito da Ranitidina e do Omeprazol sobre o pH Gástrico em Cães. Acta Cir Bras. 1999;14(1).

Amorim RB, et al. Efeitos da efedrina sobre funções cardiovascular e renal de cães sob anestesia com pentobarbital sódico. Bras Anestesiol. 2002;52(4).

Basile AC, Sertié JAA, Panizza S, Oshiro TT, Azzolini CA. Pharmacological assay of Casearia sylvestris. I: Preventiv anti-ulcer activity and toxicity of the leaf crude extract. J Ethnopharmacol. 1990;30(2):185-97.

Bezerra AB, Boari CD, Oliveira MN. Kefir x iogurte: uma comparação sensorial. Ind Lat., 1999;1(2):64-6.

Brasil. Casa Civil. Lei Federal nº 6.638. Estabelece normas para a prática didático-científica da vivissecção de animais e determina outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 10 de maio de 1979.

Brasil. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. Resolução n° 5 de 13 de novembro de 2000. Oficina Padrões de Identidade e Qualidade (PIQ) de Leites Fermentados. Brasília, Diário Oficial da União, Seção I, p. 9-12, 27 de novembro de 2000.

Breen KM, Karsch FJ. New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression. Front Neuroendocrinol. 2006;27(2):233-45.

Bruni AT. Estudos Teóricos Aplicados à Farmacologia: Omeprazol e Compostos Análogos [Tese]. Campinas: Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas; 2000.

Cardoso LGV, Pereira MCA, Carvalho JCT. Estudo das atividades antiinflamatória, analgésica e ulcerogênica do meloxican, em animais submetidos à dieta hiperlipídica. Revista Lecta. 2003;21(1-2):21-8.

Carpuso L, Fave GD, Morelli L. Probiotics, prebiotics, and new foods. J Clin gastroenterol. 2008;42(3):155.

COBEA. Princípios éticos na experimentação animal (1991). Editado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) [Internet]. 1991.

Cruz IS, Rosa G, Valle V, Mello DB, Fortes M, Dantas EHM. Efeitos agudos do treinamento concorrente sobre os níveis séricos de leptina e cortisol em adultos jovens sobrepesados. Rev Bras Med Esporte. 2012;18(2):81-6.

Cupolilo SMN, Gollner AM, Souza RLP, Tiago DAG, Lima VBR, Lima TS. Investigação de efeitos lesivos de doses antiinflamatórias e imunossupressoras de dexametasona sobre a mucosa gástrica em camundongos. HU Rev. 2007;33(1):17-22.

Dias MM, et al. Determinação do cortisol sérico em terneiras aberdeen angus no desmame precoce e tradicional e seus desempenhos reprodutivos até o primeiro parto. Act Scientiae Veterinariae. 2006;34(3):301-6.

Douglas LC, Sanders ME. Probiotics and prebiotics in dietetics practice. J Am Diet Assoc. 2008;108(3):510-21. DOI: 10.1016/j.jada.2007.12.009.

Finamor P, Finamor F, Muccioli C. Corticoterapia e uveítes. Arq Bras Oftalmol. 2002;65(4):483-86.

Fontán MCG, Martínez S, Franco I, Carbalho J. Microbiological and chemical changes during the manufacture of kefir made from cows' milk, using a commercial starter culture. Int Dairy J. 2006;16:762-7.

Hafliger M, Spillmann H, Puhan Z. Kefir–ein faszinierendes Sauermilchprodukt. Deutische Moukerei-Zeitung. Lebensmittelindustrie Milchwirtschaft Kempten. 1991;13: 370-5.

Holtz JVS, et al. Há benefício no uso da ranitidina em pacientes hospitalizados, sob menor regime de estresse, na profilaxia da úlcera péptica ou da hemorragia digestiva. Rev Assoc Med Bras. 2007;53(6):476-7.

Hong WS, Chen HC, Chen YP, Chen MJ. Effects of kefir supernatant and lactic acid bacteria isolated of kefir grain on cytokine production by macrophage. Int Dairy J. 2009;19(4):244-51

Kummer CL, Coelho TCRB. Antiinflamatórios não esteroides inibidores da cicloxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. Rev Bras Anestesiol. 2002;52(4):498-512.

Morgan JD, Iwana GK. Measurements of stressed states in the field. In: Iwana GW, Pickering AD, Sumpter JP, Schreck CB. (Eds). Fish stress and health in aquaculture. Cambridge: University Press; 1997. p. 247-70.

Otes S, Cagindi O. Kefir: a probiotic dairy-composition, nutritional and therapeutic aspects. Pakistan J Nutr. 2003;2 2):54-9.

Rodrigues K, Caputo L, Carvalho J, Evangelista J, Schneedorf J. Antimicrobial and healing activity of kefir and kefiran extract. Int J Antimicrob Agents. 2005 May;25(5):404-8. *Int J Antimicrob Agents. 2005;25(5):404-8.*

Rossi EA. Alimentos funcionais: o caso dos pro e prebióticos. In: Dâmaso A.(Org.). Nutrição e Exercício na Prevenção de Doenças. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p. 335-62.

Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. Rev Bras Ciênc Farmac. 2006;42(1):1-16.

Schneedorf JMFS, Anfiteatro D. Kefir, um probiótico produzido por microorganismos encapsulados e inflamação. In: Carvalho JCT. Fitoterápicos Antiinflamatórios: Aspectos Químicos, Farmacológicos e Aplicações Terapêuticas. Ribeirão Preto: Ed. Tecmedd; 2004.

Siró I, Kápolna E, Kápolna B, Lugasi A. Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance – A review. Appetite. 2008;51(3):456-67.

Snedecor GW, Cochran WG, editors. Métodos Estatísticos. Iowa State: University Press; 1989.

Souza IKF, Silva AL, Misumi A, Savi D, Custódio DS, Maia FFR, Canela GGC, Oliveira CHC. Estudo histológico e computadorizado das áreas com células parietais e principais no estômago de ratos wistar tratados com pantoprazol e "n-nitroso-n-methylurea". Acta Cir Bras. 2002;17(4):202-51.

Takagi K, Okabe S. The effects of drugs on the prodution and recovery processes of the stress ulcer. Jpn J Pharmacol. 1968;18(1):9-18.

Venker CA, Klein CP, Meyer GP, Lara GM. Associação entre Estresse, Cortisol e HIV/AIDS. NewsLab. 2010:120-125.

Vinderola CG, Duarte J, Thangavel D, Perdigón G, Farnworth E, Matar C. Immunomodulating capacity of kefir. J Dairy Res. 2005;72(2):195-202.

Weis W, Burgbacher G. 100 Jahre in Deutschland Kefir. Nach wie vor ein aktuelles Thema. Deutsche Milkwirtschaft. 1986:37(4):81-90.

Wells RMG, Pankhurst NW. Evaluation of simple instruments for the measurement of blood glucose and lactate, and plasma protein a stress indicator in fish. J World Aquac Soc. 1999;30(2):276-84.

Wendelaar BSE. The stress response in fish. Physiol Rev. 1997;77(3):591-625.

Weschenfelder S, Pereira GM, Carvalho HHC, Wiest JM. Caracterização físico-química e sensorial de kefir tradicional e derivados. Arq Bras Med Vet Zootec. 2011;63(2):473-80.

Witthuhn RC, Cilliers A, Britz TJ. Evaluation of different preservation techniques on the storage potential kefir grains. J Dairy Res. 2005;72(1):125-28.

Zolini GPP. Avaliação da atividade de neutrófilos em ratos wistar (Rattus norvegicus) tratados com kefir [Dissertação]. Alfenas: Universidade José do Rosário Vellano, UNIFENAS; 2006.

Recebido em 03 de setembro de 2012

Aceito para publicação em 28 de janeiro de 2013