



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Cecília Catharina Gondo da Silva Villela  
Hannah Michaely Oliveira

**Kefir e kombucha em condição de doenças metabólicas:** uma revisão narrativa com foco em resultados de parâmetros glicêmicos, lipídicos e inflamatórios

Florianópolis - SC

2022

Cecília Catharina Gondo da Silva Villela

Hannah Michaely Oliveira

**Kefir e kombucha em condição de doenças metabólicas:** uma revisão narrativa com foco em resultados de parâmetros glicêmicos, lipídicos e inflamatórios

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade.

Colaboradora: Júlia Pessini, Ma.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Oliveira, Hannah Michaely

Kefir e kombucha em condição de doenças metabólicas : uma  
revisão narrativa com foco em resultados de parâmetros  
glicêmicos, lipídicos e inflamatórios / Hannah Michaely  
Oliveira, Cecília Catharina Gondo da Silva Villela ;  
orientador, Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade,  
coorientadora, Júlia Pessini, 2022.

49 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Microbiota intestinal. 3. kefir. 4.  
kombucha. 5. alimentos fermentados. I. Villela, Cecília  
Catharina Gondo da Silva . II. Trindade, Erasmo Benicio  
Santos de Moraes . III. Pessini, Júlia. IV. Universidade  
Federal de Santa Catarina. Graduação em Nutrição. V. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DO ORIENTADOR

Eu, Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, professor do Curso de Nutrição, lotado no Departamento de Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), declaro anuência com a versão final do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) das alunas Cecília Catharina Gondo da Silva Villela e Hannah Michaely Oliveira, submetido ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 17 de março de 2022.

---

Professor Doutor Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade

Orientador do TCC

Este trabalho é dedicado aos nossos pais e as nossas famílias.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos, inicialmente, ao professor Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade pela contribuição com este trabalho, desde a orientação até o encorajamento de prosseguir com as atividades em tempos difíceis. Agradecemos à doutoranda Júlia Pessini por dispor de seu tempo e atenção, assumindo reuniões, explicando processos e esclarecendo nossas dúvidas, sempre com muita clareza e dedicação ao ensino de qualidade.

Agradecemos aos nossos incansáveis pais, Davi Rodrigues de Oliveira e Moysés Barboza da Silva, e às nossas queridas mães Rosangela Pacheco Valentim de Oliveira e Linda Kazue Gondo da Silva, sem os quais nossas formações não teriam sido possíveis. Também agradecemos aos nossos irmãos, David Michael Valentim de Oliveira, Angela Cristina Gondo da Silva e Angelo Tamizu Gondo da Silva, ao cunhado Eduardo Barbosa Bernardo, às nossas famílias que antes mesmo do início da graduação já nos apoiavam e, nos dias mais cansativos durante a formação, nos acolheram com palavras de incentivo. Agradecemos tamanha amizade entre nós, autoras deste trabalho, parceria que nos animou durante a graduação e levaremos para muito além dela. Também aos nossos queridos Guilherme Ximenes Nobre e Pedro Varollo Villela, que tornaram nossos dias de estudo mais leves.

Agradecemos a Deus, que nos permitiu experimentar Seu imenso amor por tantas vezes, principalmente nos acalmando na elaboração deste trabalho, que sempre esteve e estará presente em nossas vidas, mesmo nos momentos mais difíceis.

### **Informações prévias:**

O presente Trabalho de Conclusão de Curso está apresentado no formato de artigo científico, tendo como pretensão de submissão o periódico internacional *Nutrition Review*. O fator de impacto (FI) do referido periódico (2021 – 2022) é de 7.11, considerado como QUALIS CAPES A1 para área de Nutrição.

No presente momento de apresentação do trabalho como Trabalho de Conclusão de Curso, a formatação do artigo segue parcialmente as instruções para submissão disponíveis no site da revista: [https://academic.oup.com/nutritionreviews/pages/General\\_Instructions](https://academic.oup.com/nutritionreviews/pages/General_Instructions). Sendo que as citações serão apresentadas no formato ABNT e, posteriormente às correções/sugestões da banca, serão adaptadas ao formato proposto pela revista.

*Tipo de artigo:* Revisão Narrativa

*Título:* kefir e kombucha em condição de doença metabólica: uma revisão narrativa com foco em resultados de parâmetros glicêmicos, lipídicos e inflamatórios

*Autores:* Hannah Michaely Oliveira <sup>1</sup>; Cecília Catharina Gondo da Silva Villela <sup>1</sup>; Júlia Pessini <sup>2</sup>; Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade <sup>3</sup>

*Afiliação:*

<sup>1</sup> Curso de Graduação em Nutrição. Departamento de Nutrição. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

<sup>3</sup> Professor. Departamento de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

*Autor correspondente:*

Erasmo B. S. M. Trindade. Departamento de Nutrição. Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Reitor João David Ferreira Lima Campus, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, CEP 88040-900, Brasil. Fax: +55 48 3721 9542.

E-mail: [erasmotrindade@gmail.com](mailto:erasmotrindade@gmail.com) (E.B.S.M. Trindade).

## RESUMO

**Justificativa:** Kefir e Kombucha são alimentos fermentados que, recentemente, têm ganhado popularidade, principalmente por suas propriedades funcionais. Sugere-se que microrganismos e substâncias geradas pela fermentação desses alimentos contribuem para benefícios diversos, ocasionando modulação da microbiota intestinal e impactando em distúrbios metabólicos tais como diabetes, câncer, aterosclerose, hipertensão e obesidade.

**Objetivo:** O propósito desta revisão é analisar evidências do efeito do consumo de kefir e kombucha em indivíduos portadores de doenças metabólicas, cujos desfechos analisados sejam parâmetros glicêmicos, inflamatórios e/ou lipídicos.

**Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados *Pubmed*, *Embase*, *Web of Science*, *Central/ Cochrane*, *Scopus*, *Lilacs*, *Google Acadêmico*, *Proquest*, *Clinicaltrials.gov* e *Opengrey*. Os termos da estratégia de busca foram *kefir*, *Kombucha*, *kephir*, *kefiran*, *kombucha tea* e *tea fungus*. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, realizados com indivíduos adultos e que avaliassem pelo menos um desfecho de interesse.

**Resultados:** Um total de 3353 artigos foram considerados para seleção por título e resumo. Sete ensaios clínicos tiveram sua elegibilidade confirmada. Destes, apenas dois estudos apresentaram resultados significativos para algum dos parâmetros glicêmicos, enquanto um apresentou resultado significativo para os parâmetros lipídicos e nenhum relatou resultado significativo para os parâmetros inflamatórios. Também, nenhum ensaio clínico em humanos foi encontrado para kombucha.

**Conclusão:** As alegações de benefícios à saúde para kefir e kombucha são relatadas em estudos *in vitro* e/ou em modelos animais. Estudos em humanos ainda são escassos, sendo necessário, portanto, que mais estudos sejam realizados, considerando intervenções com características mais homogêneas, controladas e comparáveis, possibilitando a obtenção de resultados mais robustos sobre o uso desses produtos e seus impactos na saúde.

**Palavras-chave:** Microbiota intestinal, alimentos fermentados, kefir, kombucha.

## ABSTRACT

**Background:** Kefir and Kombucha are fermented foods that have recently gained efficiency due to functional proprieties. It is suggested that microorganisms and substances generated by the fermentation of these foods contribute to several benefits, causing microbiota modulation and impacting on metabolic disorders such as diabetes, cancer, atherosclerosis, hypertension and obesity. **Objective:** The purpose of this review is to analyze evidence of the health benefits of kefir and kombucha consumption in individuals with metabolic diseases, whose outcomes analyzed are glycemic, inflammatory and/or lipid parameters. **Methods:** Searches were performed for the terms "kefir and Kombucha"; "kephir"; "kefiran" "kombucha tea"; "tea fungus" from randomized clinical trials with humans with some disease condition or metabolic disorder. The search was performed in Pubmed, Embase, Web of Science, Central/Cochrane, Scopus, Lilacs, Google Scholar, Proquest, Clinicaltrials.gov and Opengrey databases. A total of 3353 articles were considered for selection. **Results:** Seven clinical trials had their eligibility confirmed. Nonetheless, only two studies have shown significant results for some of the selected glycemic parameters, while one presented a significant result for the lipid parameters and none reported a significant result for the selected inflammatory parameters. No clinical trials were found for kombucha. **Conclusion:** Claims of health benefits for kefir and kombucha are listed in in vitro studies and/or in animal models. Studies in humans are still scarce, therefore further studies that have homogeneous variables are needed, allowing more assertive answers about the use of these products and their impacts on health.

**Key words:** Gut microbiota, fermented foods, kefir, kombucha.

## 1           **INTRODUÇÃO**

2           Alterações nos parâmetros glicêmicos, lipídicos e inflamatórios, podem ser consideradas  
3 comorbidades e configuram fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT),  
4 representando um problema de saúde pública enfrentado em diferentes países (NETO et al.,  
5 2008).

6           O consumo de alimentos fermentados como kefir e kombucha, tem sido amplamente  
7 popularizado, tendo em vista os possíveis benefícios na prevenção e controle do diabetes  
8 *mellitus* tipo 2 (DM2), da hipertensão arterial, hiperlipidemias e doenças inflamatórias  
9 (BASCHALI et al., 2017; BOURRIE et al., 2020; JAYABALAN et al., 2014) . O processo de  
10 obtenção dessas bebidas se dá pela fermentação que, desde a antiguidade, é utilizada para  
11 conferir maior durabilidade e remoção de toxinas presentes nas formas cruas dos alimentos.  
12 Estima-se uma produção atual de cerca de cinco mil variedades de alimentos fermentados no  
13 mundo (PAUL ROSS et al., 2002; TAMANG, KAILASAPATHY, 2010).

14           Em 2021 a *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP)  
15 publicou o consenso sobre alimentos fermentados, no qual discutiu-se não somente as  
16 definições para essa categoria de alimentos, mas também seus possíveis efeitos sobre a saúde  
17 humana que, apesar das evidências encontradas na literatura, ainda devem ser alvo de ensaios  
18 clínicos randomizados a fim de serem melhor descritos (SANLIER et al., 2017). Sendo uma  
19 categoria que engloba as bebidas fermentadas, os alimentos fermentados são resultado do  
20 crescimento bacteriano desejado e conversões enzimáticas dos componentes alimentícios.  
21 Dentre os possíveis benefícios à saúde, foram mencionados a diminuição do risco de  
22 desenvolvimento de DM2 (GUO et al., 2019) e de doenças cardiovasculares (DCV)  
23 (FERNANDEZ et al., 2017), redução do Índice de Massa Corporal (IMC) e circunferência da  
24 cintura (CC) (CORMIER et al., 2015).

25 Dessa forma, essa revisão narrativa com busca sistemática de ensaios clínicos  
26 randomizados foi conduzida para descrever os estudos que avaliaram efeitos do consumo dos  
27 alimentos fermentados kefir e kombucha, nos parâmetros glicêmicos, lipídicos e inflamatórios  
28 em humanos.

## 29 ***KEFIR E KOMBUCHA***

### 30 *Origem e obtenção*

31 O Kefir é uma bebida obtida a partir da fermentação do leite por bactérias e fungos,  
32 contendo um exopolissacarídeo e um complexo proteico que caracterizam o grão de kefir. Este,  
33 por sua vez, tem sua origem nas montanhas do Cáucaso, e era considerado uma fonte de riqueza  
34 familiar e de saúde para quem o consumia (ROSA et al., 2017).

35 O kefir pode ser obtido a partir de leite integral, semidesnatado ou desnatado, de vaca,  
36 cabra, ovelha, camelo ou búfala. A fermentação do leite é realizada pela adição dos grãos de  
37 kefir em um recipiente fechado por um período de aproximadamente 24 horas, em temperatura  
38 ambiente, a fim de obter textura e sabor desejados. Após a fermentação, a bebida é separada  
39 dos grãos por peneiração, sendo sua consistência final semelhante ao iogurte (ROSA et al.,  
40 2017; FARNWORTH et al., 2005).

41 A kombucha, por sua vez, é uma bebida fermentada cujo consumo tem se tornado muito  
42 popular no mundo (BASCHALI et al., 2017). Teve origem na Ásia Oriental por volta de 220 a.  
43 C., sendo disseminada no Japão por suas características medicamentosas em 414 d. C., e  
44 posteriormente espalhada por rotas comerciais para a Rússia e Europa Oriental, se tornando  
45 popular a partir da Segunda Guerra Mundial (KAPP et al., 2019; COTON et al., 2017).

46 A Kombucha é obtida a partir da adição da cultura bactérias e fungos de kombucha  
47 (SCOBY) a um chá, principalmente o chá preto, e adicionado de açúcar como substrato para

48 fermentação. Outros chás podem ser utilizados para sua preparação, como o oolong e o chá  
49 verde (MARTINEZ LEAL et al., 2018; JAYABALAN et al., 2014).

#### 50 Composição de microorganismos

51 As bactérias presentes no kefir são principalmente do ácido láctico e do ácido acético. As  
52 bactérias *Streptococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Leuconostoc mesenteroides*,  
53 *Leuconostoc helveticus*, *Leuconostoc brevis*, *Leuconostoc delbrueckii subsp. bulgaricus*,  
54 *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus kefirianofaciens*, *Lactobacillus kefir*, *Lactobacillus*  
55 *acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. delbrueckii*, *Lactobacillus delbrueckii subsp.*  
56 *bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactococcus lactis subsp. Cremoris*,  
57 *Lactococcus delbrueckii subsp. bulgaricus* e as leveduras *Kluyveromyces lactis*, *K. marxianus*,  
58 *Saccharomyces lipolytica*, *Saccharomyces cerevesiae*, *Saccharomyces unisporus*,  
59 *Kazachstania aerobia*, e *Pichia fermentans*, já foram identificadas em grãos de kefir, porém a  
60 composição microbiológica desses grãos pode variar, uma vez que ela é dependente da  
61 composição do leite utilizado, das condições de armazenamento, da fermentação e da  
62 temperatura (AHMED et al., 2013).

63 A kombucha também pode ser composta por microrganismos variados, entretanto os  
64 gêneros de bactérias mais comuns encontrados são *Acetobacter* e *Gluconobacter*. As espécies  
65 relatadas foram *Bacterium xylinum*, *Bacterium gluconicum*, *Acetobacter hetogenum*, *A.*  
66 *xylinum*, *A. pasteurianus*, *A. aceti*, *A. nitrogenifigens*, *Gluconacetobacter kombuchae*  
67 *Gluconobacter oxidans* e *Lactobacillus kefirianofaciens subsp. kefirgranum* (MARSH et. al,  
68 2014). Em relação às leveduras, a kombucha pode apresentar espécies como *Saccharomyces*  
69 (*cereviseae*, *bisporus* e sp.), *Saccharomycoides (ludwigii* e sp.), *Schizosaccharomyces (pombe*  
70 e sp.), *Zygosaccharomyces (rouxii, bailii* e sp.), *Brettanomyces (intermedius, bruxellensis* e  
71 *claussenni)*, *Candida (famata, guilleiermondii, obtusa, stellata, colleculosa, kefyf* e *krusei)*,

72 *Torulaspota, Koleckra, Pichia fermentans* (TARVER, 2014), *Mytocorula* e *Mycoderma*  
73 (JAYABALAN et al., 2014).

#### 74 **KEFIR E DESFECHOS RELACIONADOS À SAÚDE**

75 Os efeitos do kefir na saúde, em sua maioria, são investigados por ensaios em animais a  
76 partir da ingestão do kefir e por estudos *in vitro*. Até o presente momento, tais estudos indicam  
77 que o kefir pode apresentar efeitos anticarcinogênicos, anti-inflamatórios,  
78 hipocolesterolêmicos, redutor da pressão arterial e da resistência à insulina (AHMED et al.,  
79 2013; BOURRIE et al., 2016; ROSA et al., 2017).

80 O efeito anticarcinogênico do kefir é sustentado pela presença de proteínas e peptídeos  
81 bioativos que inibem enzimas conversoras de pró-carcinógeno em cancerígenos e também por  
82 algumas das cepas isoladas, como *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc* e *Streptococcus*  
83 *lactis subsp. cremoris* que podem se ligar a mutagênicos, prevenindo o desenvolvimento de  
84 células cancerígenas e reduzindo o risco para a doença (AHMED et al., 2013).

85 Alguns polissacarídeos do kefir podem apresentar atividade anti-inflamatória, reduzindo  
86 a expressão de fator de necrose tumoral – alpha (TNF- $\alpha$ ) e interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), e  
87 aumentando a atividade de citocinas anti-inflamatórias, como Interleucina-10 (IL-10) (ROSA  
88 et al., 2016).

89 Quanto ao efeito hipocolesterolêmico, estudos indicam que o consumo do kefir pode  
90 reduzir os níveis séricos de colesterol total, LDL- colesterol (LDL-c) e triglicérides (TAG). Tal  
91 efeito pode ser explicado por diferentes mecanismos, envolvendo a inibição da absorção de  
92 colesterol exógeno pelas bactérias do ácido láctico do kefir e o efeito probiótico com decorrente  
93 formação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que reduz a produção de colesterol  
94 (BOURRIE et al.,2016; FATHI et al., 2017).

95 O efeito anti-hipertensivo do kefir parece estar relacionado com a inibição da produção  
96 excessiva de espécies reativas de oxigênio, uma vez que o estresse oxidativo elevado é  
97 relacionado ao aparecimento de anormalidades cardiovasculares, que podem levar ao aumento  
98 da pressão arterial (PIMENTA et al., 2018). Bellick-koyu et al. (2019) observaram, a partir de  
99 um ensaio clínico randomizado (ECR), realizado com 40 participantes com síndrome  
100 metabólica, que o consumo do kefir durante 12 semanas resultou em redução significativa da  
101 pressão sanguínea sistólica e diastólica quando comparado ao momento inicial.

102 Outra observação já realizada refere-se ao possível efeito hipoglicêmico ou redutor da  
103 resistência à insulina a partir do uso do kefir em ratos, justificado pela estimulação de bactérias  
104 produtoras de polipeptídeos insulíntrópicos e peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1),  
105 melhorando a captação de glicose pelos músculos (AL-SALAMI et al., 2008; DRUCKER,  
106 2007). A atividade do GLP-1 também foi associada à redução da pressão arterial em pacientes  
107 com resistência à insulina (BERRA et al., 2020).

### 108 ***KEFIR E MICROBIOTA INTESTINAL***

109 Sabe-se que a microbiota intestinal é capaz de estabelecer uma interação mútua com  
110 diferentes órgãos do hospedeiro (CRESCI et al., 2015; LANDMAN et al., 2016). Uma alteração  
111 dos microrganismos presentes pode acarretar em disbiose, condição associada ao  
112 desenvolvimento de desordens metabólicas, autoimunes, neurológicas, dentre outras (WEISS  
113 et al., 2017; THURSBY et al., 2017).

114 Um dos benefícios relatados do kefir sobre a microbiota é sua capacidade de melhorar o  
115 perfil microbiológico intestinal pelo aumento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Isso ocorre  
116 tanto através da introdução de espécies ou cepas de ácido lático no trato gastrointestinal do  
117 hospedeiro quanto pelo efeito bifidogênico de polissacarídeos presentes no kefir (BOURRIE et  
118 al., 2016; HAMET et al., 2016). Um estudo com murinos tratados com kefir demonstrou um

119 aumento da secreção de muco pelas células intestinais caliciformes, o qual pode funcionar como  
120 substrato nutricional para Bifidobacterias (MEDRANO et al., 2011; POKUSAEVA et al.,  
121 2011).

122 Estudos em animais demonstraram mudanças na proporção de Firmicutes e Bacteroidetes  
123 pelo grupo que consumiu kefir, resultando na redução de Firmicutes e aumento de Bacteroidetes  
124 (CHEN et al., 2018; KIM et al., 2019; KIM et al., 2015). Tem sido demonstrado que a razão  
125 aumentada de Firmicutes:Bacteroidetes foi observada na composição da microbiota intestinal  
126 de indivíduos com obesidade quando comparado a indivíduos com eutrofia. Além disso, a perda  
127 de peso de indivíduos com obesidade está relacionada com a redução dessa razão. No entanto,  
128 esses achados não são universais, tornando questionável a usabilidade dessa razão como  
129 biomarcador da composição de microbiota para obesidade (PATTERSON et al., 2016).

130 Outro efeito observado pela administração de kefir é a inibição do crescimento de bactérias  
131 intestinais patogênicas. Isso se dá, possivelmente, porque bactérias do ácido láctico presentes  
132 no kefir aumentam a acidez do lúmen intestinal, provocando um ambiente desfavorável ao  
133 crescimento de Enterobacteriaceae (EDELSON-MAMMMEL et al., 2006). Também, bactérias  
134 de ácido láctico são capazes de produzir bacteriocinas e exopolissacarídeos que diminuem a  
135 capacidade de sobrevivência de Enterobactérias, além de competirem por sítios de adesão na  
136 parede do intestino e por nutrientes, diminuindo a prevalência de Enterobactérias (POWELL et  
137 al., 2007; MIAO et al., 2014;). Patógenos como *Clostridium perfringens*, *Salmonella*  
138 *typhimurium* e *Escherichia coli* O157:H7, também sofrem ação inibitória pelo kefir (LIU et al,  
139 2006; SANTOS 2003; HUGO et al, 2008).

140 Do ponto de vista prebiótico, a produção de substâncias poliméricas extracelulares (EPS)  
141 por *L. paracasei* isolados do kefir demonstrou resultados na modulação da microbiota fecal de  
142 crianças e, portanto, uma mudança no perfil de AGCC. Dentre eles, destaca-se o butirato,  
143 relacionado com a diminuição da permeabilidade intestinal, inibição da síntese de colesterol,

144 aumento da expressão de hormônios reguladores do apetite e lipogênese como leptina, Peptídeo  
145 YY, e GLP-1 (BENGOA, 2020). O EPS tem também demonstrado relação com melhora do  
146 perfil da microbiota intestinal *in vitro*, de forma mais acentuada que o prebiótico inulina,  
147 levando a um aumento da variedade de AGCC e aumentando a concentração de butirato  
148 (BENGOA et al., 2020).

#### 149 Mecanismos de ação: Kefir e parâmetros glicêmicos

150 Sabe-se que a microbiota é capaz de modular vias metabólicas importantes envolvidas no  
151 surgimento de doenças como síndrome metabólica. Dentre elas destacam-se o metabolismo de  
152 lipídios e carboidratos, armazenamento de gordura e glicogênio hepático, motilidade gástrica e  
153 apetite (PAREKH et al., 2015).

154 Em relação a isso, observou-se que o kefir foi capaz de reduzir a via de lipogênese e  
155 aumentar a oxidação de ácidos graxos por meio da superexpressão da proteína quinase ativada  
156 por adenosina monofosfato (AMP), carnitina hepática palmitoiltransferase-1 e receptor- $\alpha$   
157 ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- $\alpha$ ) no fígado em camundongos ob/ob  
158 deficientes em leptina (CHEN et al., 2014).

159 Outro estudo observou que o kefir pode ativar a via de sinalização da insulina,  
160 possivelmente mediado pela ativação de PI3-quinase, resultando no aumento do influxo de  
161 glicose em células do músculo esquelético (TERUYA et al., 2002). Além disso, foi sugerido  
162 que a suplementação de kefir reduz a glicemia e melhora o equilíbrio pró e anti-inflamatório de  
163 citocinas (IL-1, Interleucina-6 (IL-6), razão TNF- $\alpha$ /IL-10) em um modelo experimental de  
164 diabetes *mellitus* tipo 1 (HADISAPUTRO et al., 2012).

165 O tratamento com kefir (0,1 mL de gavagem oral ao dia) também demonstrou melhora dos  
166 níveis de glicemia de jejum, insulina, depuração de glicose após teste oral de tolerância à glicose  
167 e resistência à insulina, avaliada por HOMA- $\beta$ , em ratos C57BL/6 submetidos à dieta  
168 hiperlipídica (BOURRIE et al., 2018).

169 Mecanismos de ação: Kefir e parâmetros lipídicos

170 Considerando os possíveis efeitos sugeridos da ação do kefir nos níveis plasmáticos de  
171 colesterol total, LDL-c, HDL-colesterol (HDL-c) e TAG, foram propostos mecanismos de ação  
172 pelos quais o kefir, atuando na microbiota intestinal, pode interagir com os mesmos. O  
173 colesterol total, parâmetro com mecanismos mais descritos até o momento, atua como precursor  
174 dos ácidos biliares, sendo sintetizado no fígado e convertido em ácidos biliares. Estes, por sua  
175 vez, são conjugados com os aminoácidos glicina ou taurina, tornando-se ácidos biliares  
176 conjugados e, posteriormente, sais biliares no intestino (GUYTON et al., 2006).

177 A concentração de colesterol total plasmático pode ser reduzida a partir da diminuição da  
178 sua síntese. Dessa forma, acredita-se que tanto as bactérias quanto as leveduras presentes no  
179 kefir produzam uma enzima hidrolase que desconjuga os sais biliares, de modo que, em sua  
180 forma livre, são absorvidos de forma passiva pela membrana intestinal e voltam ao fígado para  
181 serem reutilizados. Na ausência da hidrolase, os sais continuam conjugados e, por esse motivo,  
182 tendem a ser excretados nas fezes, fazendo com que haja necessidade de síntese de mais  
183 colesterol para a geração de ácidos biliares (ST-ONGE et al., 2002).

184 Outro mecanismo pelo qual se acredita que o kefir pode reduzir o colesterol total  
185 plasmático é por meio dos AGCC derivados da fermentação, como no caso do propionato que  
186 inibe a enzima 3- hidróxi-3-metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) redutase, inibindo assim a  
187 síntese de colesterol hepático (ST-ONGE et al., 2002).

188 As bactérias do ácido lático presentes no kefir também podem atuar reduzindo a absorção  
189 de colesterol exógeno diretamente no intestino, uma vez que se ligam ao colesterol e aos sais  
190 biliares por suas paredes. Outro mecanismo, ainda pouco descrito, relaciona o aumento da  
191 expressão do gene PPAR- $\alpha$  e a redução do gene de *Niemann-Pick C1-like 1* (NPC1L1) com  
192 alteração do metabolismo do colesterol e redução dos níveis séricos (FATHI et al., 2017).

193 Sugere-se ainda que a concentração de cálcio do kefir possa contribuir para a redução dos  
194 níveis de colesterol e LDL-c (FATHI et al., 2017), uma vez que íons de cálcio presentes no  
195 retículo endoplasmático (RE) interferem na distribuição de colesterol intracelular (WANG et  
196 al., 2018). Sendo o RE a organela onde reside a enzima HMG-CoA redutase (logo, o principal  
197 sítio de síntese e modificação de lipídios) e um componente integral da sinalização de  $Ca^{2+}$ , foi  
198 proposto que o status de  $Ca^{2+}$  do RE pode determinar a sensibilidade do mecanismo que detecta  
199 esteróis, influenciando a via de processamento de SREBP-2 (fator de transcrição de ligação ao  
200 elemento regulador de esterol 2) que regula genes para a biossíntese de colesterol. Além disso,  
201 o cálcio também atua na maturação e no funcionamento de endossomos e fusão endolisossomal,  
202 dessa forma, interfere também no transporte e na entrega intracelular do colesterol (WANG et  
203 al., 2018).

#### 204 Mecanismos de ação: Kefir e parâmetros inflamatórios

205 Em relação aos parâmetros inflamatórios, a intervenção com kefir no ensaio de Franco et  
206 al. (2013) resultou na redução da resposta inflamatória em ratos infectados com *Giardia*  
207 *intestinalis*. Nesses animais, os níveis de TNF- $\alpha$  e de IFN- $\gamma$  aumentaram inicialmente, assim  
208 como o das IL-6 e IL-10. Vinderola et al., (2006), a partir do consumo dos grãos sólidos de  
209 kefir com a própria bactéria incluída, observaram que os níveis de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , IL-10 e IL-  
210 6 inicialmente se elevaram no experimento em ratos, porém rapidamente o TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$   
211 voltaram aos níveis normais, enquanto a anti-inflamatória IL-10 e a pró-inflamatória IL-6  
212 permaneceram elevadas até o sétimo dia do estudo.

213 O impacto anti-inflamatório do kefir pode estar relacionado ao aumento da produção de  
214 AGCC que promovem a ativação do receptor acoplado à proteína G41 (GPR41), 43 (GPR43)  
215 e 109A (GPR109A) via indução das células T regulatórias (Treg). Outro meio pelo qual os  
216 AGCC podem promover a resposta anti-inflamatória é a partir da produção de hormônios  
217 intestinais anti-inflamatórios, como o GLP-1 (KAZEMIAN et al., 2020).

## 218 ***KOMBUCHA E DESFECHOS RELACIONADOS À SAÚDE***

219 Apesar da escassez de ensaios clínicos utilizando a kombucha como intervenção, a  
220 literatura, utilizando-se de estudos *in vitro* e ensaios em animais, sugere que entre os possíveis  
221 efeitos benéficos estão o potencial anti-inflamatório e antioxidante, a redução das  
222 concentrações séricas de colesterol total e da pressão arterial, favorecimento da eliminação de  
223 agentes xenobióticos no fígado (MARTINEZ LEAL et al., 2018), bem como possível efeito na  
224 prevenção e no tratamento de câncer. Srihari et al. (2013) observaram que a aplicação de  
225 kombucha em tecido tumoral de próstata reduziu significativamente a viabilidade das células  
226 PC-3 (células tumorais de próstata), além de reduzir a expressão de mRNA de HIF-1 (Fator  
227 Induzido por Hipóxia -1) e VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular), que exercem  
228 função pró-angiogênica e, dessa forma, colaboram para o suprimento e desenvolvimento de  
229 células tumorais. A partir da aplicação de kombucha em células A549 (carcinoma de pulmão  
230 humano), U2OS (osteosarcoma humano) e 786-O (carcinoma renal humano) foi observada  
231 redução significativa da viabilidade das células em questão (JAYABALAN et al., 2011).

232 Outros efeitos atribuídos à bebida fermentada são a detoxificação do sangue, a redução de  
233 aterosclerose, alívio dos sintomas de artrite, reumatismo e gota, redução da obesidade,  
234 regulação do apetite, prevenção de infecções no sistema urinário e calcificações renais, efeito  
235 protetor contra diabetes *mellitus* (DM), atenuação de bronquite e asma, redução de desordens  
236 menstruais, melhora da saúde do cabelo, pele e unhas, redução do desejo por álcool, redução  
237 de estresse e insônia e alívio das dores de cabeça (DUFRESNE et al., 2000). Entretanto tais  
238 efeitos são apenas mencionados, sem descrição de mecanismos claros ou estudos que  
239 relacionem o consumo de kombucha aos desfechos relatados.

240 ***KOMBUCHA E MICROBIOTA INTESTINAL***

241 Embora muitos compostos naturais como açúcares, etanol, ácidos orgânicos e  
242 microrganismos estejam presentes na kombucha, sua produção não é padronizada e a  
243 composição final do produto é altamente dependente dos processos físico-químicos e dos  
244 substratos utilizados para produzi-la (VARGAS et al., 2021).

245 A colonização da microbiota intestinal requer quantidades suficientes e adequadas de  
246 microrganismos probióticos. No entanto, os dados presentes literatura que comprovam o efeito  
247 probiótico da Kombucha ainda são limitados (SENGUN et al., 2020), uma vez que as  
248 concentrações observadas destes microrganismos na bebida são baixas ou ausentes (BOGDAN  
249 et al., 2018; COTON et al., 2017).

250 Por outro lado, a Kombucha apresenta efeito potencial prebiótico, a partir da microcelulose  
251 que a compõe, além de metabólitos e compostos funcionais, os quais estão relacionados a  
252 melhores desfechos de saúde (SENGUN et al., 2020).

253 Um estudo *in vitro*, que analisou a modulação da microbiota intestinal, demonstrou o  
254 crescimento de *Bifidobacterium* e *Collisella* (LAVEFVE et al., 2021). Os compostos fenólicos  
255 presentes na kombucha poderiam estar relacionados a esse comportamento, uma vez que são  
256 capazes de atravessar o TGI e atingem o intestino de forma intacta, passando por fermentação  
257 e promovendo alterações benéficas na composição da microbiota intestinal (OZDAL et al.,  
258 2016).

259 Nesse sentido, a película celulósica do SCOBY poderia atuar como prebiótico na  
260 manutenção dos microrganismos da bebida, por meio das fibras insolúveis presentes em sua  
261 composição, que, quando fermentadas, produzem metabólitos secundários e AGCC (VARGAS  
262 et al, 2021). O butirato, um dos AGCC produzidos, é conhecido por suas propriedades anti-  
263 inflamatórias e anticarcinogênicas, bem como por sua ação na redução da translocação  
264 bacteriana, e na permeabilidade da barreira intestinal, além de aumentar a síntese de mucina.

265 Sugere-se que AGCC também estejam envolvidos na regulação de lipídeos hepáticos, pela  
266 inibição da lipogênese de novo e colesterogênese e na homeostase da glicose, através da  
267 indução de gliconeogênese. Nos adipócitos, inibem o acúmulo de lipídeos estimulado pela  
268 insulina através da sinalização do receptor de ácidos graxos livres 2 (FFAR2), reduzindo  
269 infiltrado inflamatório adiposo. Os AGCC também atuam na regulação do sistema imunológico  
270 e de resposta inflamatória, bem como na manutenção e reparo da integridade epitelial  
271 (MORRISON et al., 2016).

272 Outro componente sintetizado através da fermentação é o lactato, relacionado à  
273 diminuição de espécies reativas de oxigênio em enterócitos (KAHLERT et al., 2016).  
274 Compostos como vitaminas, aminoácidos e exopolissacarídeos podem ser sintetizados por  
275 microrganismos em alimentos fermentados, e estão relacionados com alteração de respostas  
276 imunes, tais como aumento da atividade de células *natural killers*. Esses compostos também  
277 previnem a adesão de patógenos, tais como *E. coli* à mucosa intestinal (MAKINO et al., 2016;  
278 THOMAS et al., 2017).

279 Por ser um produto de crescente demanda, principalmente pelas alegações de efeitos na  
280 saúde, são necessários mais estudos para esclarecer o potencial prebiótico, probiótico ou  
281 simbiótico da kombucha, bem como para padronização e controle do seu preparo (VARGAS et  
282 al., 2021).

### 283 Mecanismos de ação: Kombucha e parâmetros glicêmicos

284 O consumo de kombucha tem sido associado a diversos efeitos na saúde, com potencial  
285 contra inúmeras doenças metabólicas e infecciosas. Estudos demonstraram que a administração  
286 de kombucha em ratos foi capaz de limitar o ganho de peso, através da inibição da enzima lipase  
287 pancreática, restringindo a absorção de lipídios. Também foram relatados efeitos antidiabéticos,  
288 pela inibição de hidrólise de amido, revelando inibição da enzima amilase pancreática,

289 resultando em melhores níveis de glicose pós-prandial em ratos com DM induzida por aloxana  
290 (MARTINEZ LEAL et al., 2018; VINA et al., 2014).

291 Em um estudo em ratos com DM induzida por estreptozotocina, e tratados com extrato de  
292 kombucha de chá preto liofilizado, foi observada uma redução significativa na atividade de  
293 enzimas como glicose-6-fosfatase, frutose-1,6-bifosfatase, e hexoquinase, enzimas envolvidas  
294 no controle da glicólise e gliconeogênese (SRIHARI et al., 2013b). Também, em ratos com DM  
295 induzida por aloxana, após um tratamento com extrato de kombucha de chá preto liofilizado,  
296 por 14 dias, observou-se diminuição significativa dos níveis de glicose séricos, indicando um  
297 potencial antidiabético da kombucha nesses animais. Esse efeito foi explicado pela quantidade  
298 elevada de polifenóis presentes na kombucha, formadas pelo processo de fermentação, atuando  
299 como antioxidantes na redução do estresse oxidativo, o qual está relacionado à patogênese de  
300 doenças como DM e câncer (BHATTACHARYA et al., 2016).

301 No entanto, a maior parte dos benefícios encontrados foram estudados em modelos  
302 experimentais, sendo os estudos em humanos ainda bastante escassos (JAYABALAN et al.,  
303 2014).

#### 304 Mecanismos de ação: Kombucha e parâmetros lipídicos

305 Diferentes autores relataram que o efeito da kombucha sob os parâmetros lipídicos está  
306 relacionado aos polifenóis encontrados na bebida (VALENZUELA, 2004; JAYABALAN et  
307 al., 2016; MARTINEZ LEAL et al., 2018; MEJÍA, 2003). Dentre esses polifenóis estão  
308 flavonoides e catequinas (tearubiginas, teaflavina e bis flavonol), os quais, no metabolismo do  
309 colesterol, podem inibir a lipase pancreática, reduzindo a absorção de colesterol e TAG  
310 (MARTINEZ LEAL et al., 2018). Sugere-se também que o consumo de kombucha, por sua  
311 concentração de álcool devido à fermentação, pode ter efeito protetor contra doenças  
312 cardiovasculares (MARTINEZ LEAL et al., 2018), assim como ocorre com o consumo  
313 moderado de vinho, uma vez que este aumenta os níveis de HDL-c e reduz níveis de colesterol

314 total (FERRIERES, 2004). A partir do metabolismo do etanol há formação de acetaldeídos, que  
315 em quantidades elevadas pode aumentar o risco para cardiopatias. O efeito cardioprotetor do  
316 consumo moderado de álcool pode ser relacionado ao aumento da enzima aldeído  
317 desidrogenase-2 (ALDH2), que nas células hepáticas atua na metabolização desses acetaldeídos  
318 derivados do metabolismo do etanol, enquanto que nas células cardíacas pode metabolizar uma  
319 molécula reativa conhecida como 4-HNE (4-hydroxy-2-nonenal), que pertence à classe dos  
320 aldeídos. Tal molécula é produzida de forma exacerbada no coração em resposta a algum tipo  
321 de estresse, apresentando um efeito tóxico responsável por danificar estruturas celulares. Dessa  
322 forma, a metabolização via ALDH2 desses produtos e também de aldeídos gerados durante o  
323 estresse oxidativo na peroxidação lipídica evita que o seu acúmulo desencadeie um efeito  
324 tóxico, seja no fígado ou no coração (UETA et al., 2018).

325 O ácido glicurônico (GlcUA) presente na kombucha pode ter efeito sobre os depósitos de  
326 colesterol, propiciando a excreção hepática e renal de excessos de esteróides. Observou-se  
327 ainda, que a kombucha também pode interferir em parâmetros lipídicos por meio da inibição  
328 da enzima HMG (3- hydroxy 3-metilglutaril CoA reductase) que sintetiza o colesterol,  
329 reduzindo os níveis de colesterol total (VINA et al., 2014). Um estudo em patos observou  
330 redução do colesterol total e de LDL-c, além de aumento nos níveis de HDL-c (ADRIANI et  
331 al., 2011).

### 332 Mecanismos de ação: Kombucha e parâmetros inflamatórios

333 A ação da kombucha sob o processo inflamatório foi associada a alguns hormônios  
334 esteróides que podem ser relacionados ao controle da resposta inflamatória. O ácido glicurônico  
335 presente na kombucha, por meio da glicuronidação, contribui com o equilíbrio de hormônios  
336 esteróides, otimizando o transporte e a biodisponibilidade dos mesmos e eliminando o excesso  
337 quando necessário. Apesar da escassez de informações acerca dos mecanismos de ação da  
338 kombucha nos parâmetros inflamatórios, foi observado que a bebida fermentada preparada com

339 folhas de carvalho, suprimiu a atividade do TNF- $\alpha$  e da IL-6 em macrófagos, efeito que pode  
340 ser relacionado à naringina, polifenol encontrado no carvalho e as catequinas presentes na  
341 bebida (VAZQUEZ-CABRAL, 2017).

342 Considerando a ausência de dados compilados na literatura que se proponham a apresentar  
343 o atual cenário científico em relação aos efeitos do kefir e da kombucha em desfechos de saúde  
344 em seres humanos, foi realizada uma busca sistemática da literatura para identificação de  
345 ensaios clínicos randomizados que utilizaram kefir/kombucha como intervenções, objetivando  
346 avaliar efeitos em parâmetros glicêmicos, lipídicos e inflamatórios em indivíduos adultos com  
347 doenças metabólicas.

## 348 **MÉTODOS**

### 349 ***BUSCA SISTEMÁTICA DA LITERATURA E EXTRAÇÃO DE DADOS***

350 Para a estratégia de busca foram definidos os termos "*kefir e Kombucha*"; "*kephir*";  
351 "*kefiran*" "*kombucha tea*"; "*tea fungus*" pesquisados nas bases de dados: *PubMed*, *Embase*,  
352 *Web of Science*, *Central/Cochrane*, *Scopus*, *Lilacs*, Google acadêmico, *Proquest*,  
353 *ClinicalTrials.gov* e *OpenGrey*. A estratégia de busca completa pode ser encontrada no material  
354 suplementar (material suplementar 1).

355 Os artigos identificados na busca foram exportados para o gerenciador de referências  
356 Mendeley, onde foram removidas as duplicatas. Os artigos restantes foram exportados para o  
357 *Rayyan*, onde os artigos foram triados, por dois revisores independentes, por título e resumo.  
358 Após o confronto entre os dois autores, os artigos incluídos foram acessados em sua versão  
359 completa e arquivados para confirmação de elegibilidade.

360 Os critérios de inclusão dos estudos foram: ensaios clínicos randomizados realizados com  
361 indivíduos adultos (>18 anos), de ambos os sexos, portadores de alguma condição de doença  
362 ou alteração metabólica. Foram incluídos ensaios nos quais as intervenções eram bebidas

363 preparadas com kefir/kombucha, incluindo preparos em leites/iogurtes/sucos/água (líquidos em  
364 geral), bebidas fermentadas com kefir/kombucha com ou sem adição de outros pré/probióticos.

365 Como critérios de exclusão, consideraram-se estudos com bebidas com kefir/kombucha  
366 acrescidas de suplementação de outros princípios ativos, como vitaminas ou minerais. Os  
367 desfechos de interesse foram os parâmetros glicêmicos: glicemia de jejum, hemoglobina  
368 glicada, insulina, Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR); os  
369 parâmetros lipídicos: colesterol total, LDL-c, HDL-c, TAG e os parâmetros inflamatórios: PCR,  
370 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10 e endotoxina. Portanto, foram incluídos ensaios que  
371 apresentavam ao menos um desses parâmetros entre os desfechos. Esta etapa também foi  
372 realizada por dois autores, de forma independente. Um artigo foi excluído por não estar  
373 disponível online (FAN et al., 1985).

374 Após a confirmação da elegibilidade, sete estudos foram incluídos. Mais detalhes do  
375 processo de seleção podem ser observados no fluxograma de seleção dos estudos (material  
376 suplementar 2).

377 O processo de extração dos dados foi realizado em duplicata e com confronto entre os dois  
378 revisores. Durante a extração de dados, optou-se por excluir um artigo, por ausência de registro  
379 e dados insuficientes para análise.

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos.

| <b>Autor/Ano<br/>(País)</b>                | <b>Desenho<br/>do estudo</b>                   | <b>Id<br/>ade<br/>(anos)</b> | <b>Popula<br/>ção / critério<br/>diagnóstico</b> | <b>N<br/>por<br/>grupo<br/>(MF)</b> | <b>Intervenção / veículo<br/>(espécies)</b>                                                                                                                                                       | <b>Controle</b>                            | <b>Tempo<br/>de<br/>intervenção</b> | <b>Resultado<br/>(inter-grupo)</b>                                                                                                                                                                          | <b>Resultado<br/>(intragrupo)</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALIHOSSEINI et al. (2017)<br><br>Irã       | ECR, placebo-controlado, duplo-cego (paralelo) | 35 - 65                      | DM2 / GLIC $\geq 125$ mg/dL                      | GC: 30<br>GI: 30                    | Kefir / Leite<br><i>(Streptococcus thermophiles, Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus e bifidobacterium lactis)</i>                                                                     | Leite fermentado convencional              | 8 semanas                           | $\downarrow$ HOMA-IR<br>$\leftrightarrow$ INS                                                                                                                                                               | <b>GC:</b><br>$\leftrightarrow$ INS;<br>$\leftrightarrow$ HOMA-IR<br><b>GI:</b><br>$\leftrightarrow$ INS; $\downarrow$<br>HOMA-IR                                                                                                                                                     |
| BELLIKCI-KOYU et al. (2019)<br><br>Turquia | ECR, placebo-controlado, não-cego (paralelo)   | 18 - 65                      | Síndrome metabólica / (IDF, 2005)                | GC: 10<br>GI: 12                    | Kefir / Leite<br><i>(Lactococcus lactis, subsp. lactis, lactococcus lactis subsp. cremoris, Lactococcus lactis subsp. diacetylactis, Lauconostoc mesenteroides subsp. cremoris, Lactobacillus</i> | Leite integral pasteurizado não fermentado | 12 semanas                          | <b>(Dif:M0-MF)</b><br>$\leftrightarrow$ CT; $\leftrightarrow$ HDL-c<br>HDL-c<br>$\leftrightarrow$ LDL-c;<br>$\leftrightarrow$ TAG $\leftrightarrow$ GLIC;<br>$\leftrightarrow$ INS $\leftrightarrow$ HbA1c; | <b>GC:</b><br>$\leftrightarrow$ CT; $\leftrightarrow$ HDL-c<br>$\leftrightarrow$ LDL-c; $\leftrightarrow$ TAG<br>$\leftrightarrow$ GLIC; $\leftrightarrow$ HbA1c;<br>$\leftrightarrow$ INS; $\leftrightarrow$ HOMA-IR<br><b>GI:</b><br>$\leftrightarrow$ CT; $\leftrightarrow$ HDL-c, |

|  |  |  |  |  |                                                                  |  |  |                                                 |                                                               |
|--|--|--|--|--|------------------------------------------------------------------|--|--|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |  | <i>kefir, Kluyveromyces marxianus e Saccharomyces unisporus)</i> |  |  | ↔HOMA-IR;<br>↔TNF-α; ↔IL-6<br>↔IL-10;<br>↔IFN-γ | ↔LDL-c;<br>↔TAG,<br>↔GLIC;<br>↔HbA1c<br>↓<br>↓HOMA-IR<br>INS; |
|--|--|--|--|--|------------------------------------------------------------------|--|--|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|

Tabela 1. Título (Continuação).

|                     |        |                                                |         |                                                        |                                                           |                                  |                                 |             |                                                      |                                                                |
|---------------------|--------|------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| FATHI et al. (2017) | Irã    | ECR, controlado, uni-cego (paralelo)           | 25 - 45 | Sobrepeso e obesidade (IMC $\geq 25.0$ a $\leq 34.9$ ) | GI <sub>ke</sub> : 18<br>GI <sub>lei</sub> : 20<br>GC: 20 | Kefir / Leite<br>Composição: IND | Leite com baixo teor de gordura | 8 semanas   | <b>(KL_PP)</b><br>↔CT;<br>↔LDL-c,<br>↔HDL-c;<br>↔TAG | -                                                              |
| GHIZI et al. (2021) | Brasil | ECR, placebo-controlado, duplo-cego (paralelo) | > 18    | Síndrome metabólica * (ATP III, 2002; OMS, 1999)       | GC: 24<br>GI: 24                                          | kefir / Leite<br>Composição: IND | Bebida à base de coalhada       | 11 semanas. | ↓LDL-C;<br>↓TAG<br>↑HDL-c(F);↔CT,<br>↔HDL-c(M),      | <b>GC:</b> -<br><b>GI:</b> ↓GLIC;<br>↓LDL-c<br>↓TAG; ↑HDL-c(F) |

|                                             |                                                             |                |                                                  |                            |                                                                                                                                               |                                     |                                                  |                                                         |                                                                           |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                             |                                                             |                |                                                  |                            |                                                                                                                                               |                                     |                                                  | ↔ HbA1c,<br>↔ GLIC;<br>↔PCR                             | ↔ HbA1c;<br>↔CT<br>↔HDL-c(M),<br>↔PCR                                     |
| OSTADR<br>AHIMI et al.<br>(2015)<br><br>Irã | ECR,<br>placebo-<br>controlado,<br>duplo cego<br>(paralelo) | 35<br><br>- 65 | DM2<br><br>GLIC ><br>125 mg/ dL                  | GC:<br>30<br><br>GI:<br>30 | Kefir / Leite<br><br><i>(Streptococcus<br/>thermophiles; Lactobacillus<br/>casei, Lactobacillus acidophilus<br/>e Bifidobacterium lactis)</i> | Leite<br>fermentado<br>convencional | 8<br>semanas                                     | ↓GLIC,<br>↔ HbA1c;<br>↔CT<br>↔TAG,<br>↔LDL-c ↔HDL-<br>c | <b>GC: -</b><br><b>GI: ↓GLIC</b><br>↓HbA1c<br>↓CT; ↔ TAG,<br>↔LDL-c ↔HDL- |
| ST-ONGE<br>et al. (2002)<br><br>Canadá      | ECR,<br>placebo-<br>controlado,<br>Uni-cego<br>(crossover)  | 27<br><br>- 61 | Hiperco<br>lesterolemia<br>CT.: 6 –<br>10 mmol/L | IND                        | Kefir / Comparador: IND<br><br>Composição: IND.                                                                                               | Leite                               | 8<br>semanas<br><br>(wash<br>ut de 4<br>semanas) | ↔ CT;<br>↔HDL-c<br>↔LDL-c;<br>↔TAG                      | <b>GC e GI:</b><br>↔ CT; ↔HDL-<br>c<br>↔LDL-c<br>↔TAG                     |

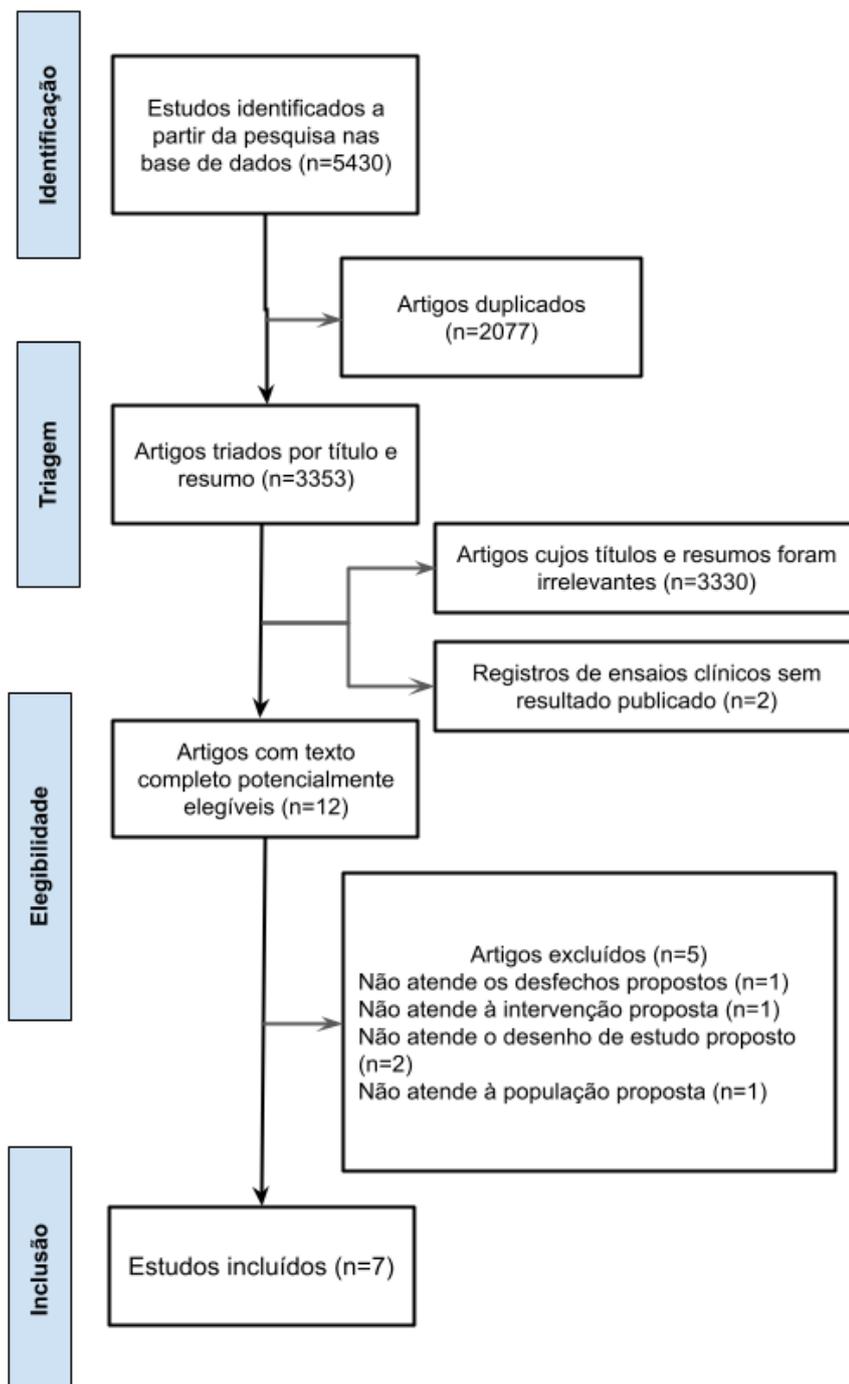
381 **Legenda:** IDF: International Diabetes Federation; ECR: Ensaio clínico randomizado; **GC:** Grupo Controle; **GI:** Grupo Intervenção; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; GLIC: glicemia de  
382 jejum; INS: insulina; TAG: Triacilgliceróis; PCR: Proteína C reativa; CT: Colesterol total; HbA1c: Hemoglobina glicada; LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: Lipoproteína  
383 de alta densidade; TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa; IL-6: Interleucina 6; IL-10: Interleucina 10; e IFN- $\gamma$ : Interferon gama; F- sexo feminino; M: sexo masculino; IND: Informação não

384 disponível. **Dif:M0-MF:** Teste estatístico considerando valores da diferença entre o momento inicial e final dos grupos. **KL-PP:** Resultados de análise por protocolo entre os grupos kefir  
385 e leite;

386 \* circunferência abdominal  $\geq 102$  cm para homens e  $\geq 88$  cm para mulheres, colesterol HDL  $\leq 40$  mg / dL para homens e  $\leq 50$  mg /dL para mulheres, glicemia de jejum  $\geq 100$  mg / dL,  
387 pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 130$  mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 85$  mmHg e triglicerídeos (Tg)  $\geq 150$  mg / dL (ATP III, 2002; OMS, 1999).

388 Um total de 5430 artigos foram identificados, dos quais 2077 eram duplicatas. Dos 3353  
389 artigos restantes, apenas 12 foram considerados potencialmente elegíveis após a seleção por  
390 título e resumo; e 7 (sete) estudos tiveram sua elegibilidade confirmada após a leitura do texto  
391 completo.

392 **Fig. 1.** Fluxograma da seleção dos estudos.



393 A busca na literatura para a kombucha não identificou publicações de ensaios clínicos para  
394 compor essa pesquisa. A mesma constatação foi feita por Kapp et al. (2019).

## 395 **DISCUSSÃO**

396 Os sete ensaios clínicos incluídos tiveram como intervenção o kefir de leite. A partir da  
397 extração de dados dos estudos incluídos, foi observado que a maior parte de resultados  
398 significativos destacados nos resumos dos trabalhos referem-se às análises intragrupo.  
399 Destacamos essa informação, uma vez que os resultados de maior interesse para esta revisão  
400 são de análises entre grupos controle/placebo e intervenção (kefir/kombucha). As  
401 características principais dos estudos encontrados estão apresentadas na Tabela 1.

402 Alihoseini et al. (2017) avaliaram, em oito semanas de intervenção, uma diminuição  
403 significativa dos níveis de HOMA-IR do grupo intervenção, que recebeu kefir, quando  
404 comparado ao controle, que recebeu leite fermentado convencional. Esse mesmo parâmetro  
405 teve diminuição significativa no grupo intervenção, antes e depois da intervenção.

406 Bellikci-koyu et al. (2019) realizaram um ensaio clínico com duração de 12 semanas,  
407 envolvendo indivíduos com síndrome metabólica. Ao comparar os resultados do grupo  
408 intervenção (administrado o kefir) e o controle (que recebeu leite com baixo teor de gordura)  
409 não foram encontrados resultados significativos para os parâmetros analisados. No entanto,  
410 percebe-se que na avaliação intra-grupo houve diminuição significativa da insulina plasmática  
411 e HOMA-IR para o grupo intervenção após o uso de kefir.

412 Em Fathi et al. (2017), indivíduos com sobrepeso e obesidade foram submetidos a  
413 intervenção com kefir por 8 semanas, no entanto, nenhuma mudança significativa foi observada  
414 nos parâmetros avaliados quando comparados ao grupo controle.

415 Ghizi et al. (2021), avaliaram parâmetros lipídicos e o risco cardiovascular em pacientes  
416 brasileiros com síndrome metabólica. Após 11 semanas observou-se que o grupo que utilizou

417 kefir apresentou redução significativa de LDL-c e TAG e aumento significativo de HDL-c em  
418 relação ao grupo controle. Em relação ao resultado intragrupo, no grupo kefir houve redução  
419 da glicemia de jejum, LDL-C, TAG e aumento de HDL-C após a intervenção.

420 Ostadrahimi et al. (2015) em um ensaio de 8 semanas com indivíduos com DM2 (Glicemia  
421 de jejum >125 mg/dl), observaram redução na glicemia de jejum no grupo que recebeu kefir  
422 em relação ao controle (leite fermentado convencional sem probióticos). Da mesma forma,  
423 identificaram que ao final do estudo, nos resultados intragrupo, o grupo intervenção apresentou  
424 redução da glicemia de jejum, da HbA1c e do colesterol total em comparação com o início do  
425 ensaio.

426 ST-Onge et al. 2002, conduzindo um ensaio clínico randomizado uni-cego em indivíduos  
427 com hipercolesterolemia (colesterol total = 6-10 mmol/L) com duração de 8 semanas avaliaram  
428 parâmetros lipídicos (colesterol total, HDL-c, LDL-c e TAG) antes e após intervenção com  
429 kefir sem obter qualquer resultado com diferença estatisticamente significativa.

430 Judiono et al., 2014 avaliaram o efeito do kefir em pacientes com DM2, porém o estudo  
431 não disponibilizou informações suficientes para a coleta de resultados e não foi encontrado o  
432 registro do ensaio.

433 Em relação aos estudos com kefir e kombucha a literatura apresenta em sua maioria  
434 modelos experimentais *in vitro*, *ex vivo* e modelos animais.

435 Modelos experimentais de estudo *in vitro* são realizados em culturas de células, podendo  
436 ser úteis para investigar mecanismos de sinalização celular, funcionamento de receptores e  
437 toxicidade de compostos, por exemplo. A principal limitação em relação a este modelo é que  
438 as células isoladas podem apresentar funcionamento diferente das células *in vivo*, uma vez que  
439 a interação celular *in vivo* pode alterar os resultados observados (GHALLAB, 2013).

440 O modelo animal, por sua vez, deve atender aos seguintes pressupostos: possibilitar o  
441 estudo de fenômenos biológicos ou de comportamento do animal, possibilitar investigar um

442 processo patológico espontâneo ou induzido e apresentar similaridade ao fenômeno em  
443 humanos (FAGUNDES et al., 2004). O uso de animais de laboratório é difundido devido a  
444 diversas vantagens que apresentam em relação aos ensaios clínicos em humanos. Os animais  
445 utilizados possuem ciclos vitais curtos, podendo se investigar e avaliar com mais rapidez os  
446 resultados, possibilitam um ensaio com grande número de animais e ainda, devido ao pequeno  
447 porte, são de fácil manutenção e observação; além disso, possibilitam a padronização do  
448 ambiente e da genética. Os custos de um ensaio em animais também são menores, em relação  
449 aos ensaios em humanos (ROBINSON et al., 2019).

450 Apesar da popularidade do kefir e kombucha, bem como a recomendação de seu uso até  
451 mesmo por profissionais de saúde, estudos em humanos que suportem os benefícios observados  
452 em modelos animais e células ainda são muito escassos ou mesmo, inexistentes. Grande parte  
453 das alegações sobre os efeitos desses produtos ainda advém de estudos *in vitro* e/ou em modelos  
454 animais. Alguns pesquisadores de estudos em modelos animais supõem que esses experimentos  
455 possam ter seus resultados aplicados diretamente a humanos, considerando que tais modelos  
456 sejam preditivos (PEREL et al., 2007).

457 A revisão realizada por Shanks, et al. (2009), realiza uma detalhada discussão sobre o  
458 termo “previsão” dentro da comunidade científica. Segundo essa revisão, modelos animais não  
459 podem ser preditores da resposta humana, uma vez que para isso, devem ter uma porcentagem  
460 muito alta de predição. Também, mesmo valores preditivos de 0,99 (estatística usada em  
461 predição) podem ser inadequados para alguns testes e os modelos animais não se aproximam  
462 desse valor (SHANKS et al., 2009).

463 Dadas as diferenças entre os sistemas biológicos de humanos e animais, os resultados  
464 gerados podem ser extremamente divergentes. (SHANKS et al., 2009).

465 Ao comparar os efeitos de tratamento em modelos animais com os ensaios clínicos,  
466 percebe-se uma diferença observada nos desfechos. Enquanto estudos em animais demonstram

467 resultados positivos no tratamento com kefir para desfechos glicêmicos, inflamatórios e  
468 lipídicos, resultados em ensaios clínicos com humanos são inconsistentes. Dos seis estudos  
469 analisados nesta pesquisa, quatro avaliaram parâmetros glicêmicos, sendo que, apenas em  
470 Alihosseini et al. (2017) e em Ostadrahimi et al. (2015) verificou-se diminuição de HOMA-IR  
471 e glicemia de jejum respectivamente. Cinco estudos avaliaram parâmetros lipídicos, havendo  
472 diminuição de LDL, TAG e aumento do HDL apenas em Guizi et al. (2021). Dessa forma,  
473 enquanto alguns estudos demonstraram resultados significativos, seja de redução ou aumento  
474 dos parâmetros avaliados, outros não o apresentaram. A diferença de resultados encontrados  
475 em estudos *in vitro*/em animais comparado aos estudos em humanos pode ser atribuída a  
476 diversos fatores tais como presença de viés, erro aleatório ou falha dos modelos animais em  
477 representar adequadamente a doença humana (PEREL et al., 2007). Além disso, muitos estudos  
478 conduzidos com animais apresentam metodologias mal estruturadas. É necessário que tal  
479 estruturação seja bem-feita, com resultados válidos e precisos, a fim de que possam ser levados  
480 adiante em ensaios clínicos. No entanto, quando mal conduzidos, os estudos em animais podem  
481 apresentar resultados tendenciosos que, se extrapolados para testes em humanos, podem expor  
482 os indivíduos a riscos desnecessários e desperdiçar recursos de pesquisa (POUND et al., 2004).

483 A melhor maneira de se avaliar os benefícios desses alimentos para a saúde seria através  
484 de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, cegados e placebo-controlados (os  
485 quais ainda são escassos para o kefir e, principalmente, para a kombucha), a fim de se  
486 recomendar ou não estes produtos.

## 487 CONCLUSÃO

488 Não foram encontradas evidências científicas suficientes para afirmar que o consumo de  
489 kefir e kombucha promovem efeitos positivos nos parâmetros glicêmicos, lipídicos e  
490 inflamatórios, portanto a recomendação do uso desses alimentos fermentados para prevenção e

491 tratamento de desordens metabólicas associadas aos parâmetros mencionados anteriormente  
492 não seria adequada.

493 Para os estudos existentes, observa-se um pequeno número de ensaios clínicos  
494 randomizados em humanos, em sua maioria com poucos participantes, bem como diferenças de  
495 composição, concentração e tempo de uso do kefir, além da heterogeneidade de características  
496 de população como diagnóstico clínico, idade, sexo. Tal condição inviabiliza comparar  
497 quantitativamente os estudos e realizar uma análise fidedigna dos resultados já observados.  
498 Assim, sugere-se o desenvolvimento de mais estudos, com características metodológicas  
499 padronizadas, para que revisões sistemáticas sejam desenvolvidas, tornando a evidência de seu  
500 uso mais robusta. Também, é importante que a apresentação de resultados seja dada inter e  
501 intragrupos. Caso o delineamento do ensaio seja *crossover*, ressalta-se a importância do período  
502 de *wash-out*, que deve ser descrito e justificado.

## **Agradecimentos**

*Financiamento:* Os autores agradecem ao Departamento de Nutrição e ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, Brasil, e a Coordenação de Aperfeiçoamento do Ensino Superior Pessoal (CAPES) / Programa Bolsa Social pelo fornecimento de bolsa de estudos para a terceira autora (J.P).

*Declaração de interesse:* Os autores não possuem nenhum conflito de interesse a declarar.

## **Informação suplementar**

- Material suplementar 1 – Estratégia de busca nas bases de dados
- Material suplementar 2 – Fluxograma de seleção de estudos

## REFERÊNCIAS

- Adriani L, Mayasari N, Angga A, Kartasudjana R. The effect of feeding fermented kombucha tea on HLD, LDL and total cholesterol levels in the duck bloods. *Biotehnologija u stocarstvu*. 2011;27(4):1749-1755. doi:10.2298/bah1104749a
- Ahmed Z, Wang Y, Ahmad A, et al. Kefir and health: A contemporary perspective. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2013;53(5):422-434. doi:10.1080/10408398.2010.540360
- Alihosseini N, Moahboob SA, Farrin N, Mobasser M, Taghizadeh A, Ostadrahimi AR. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on serum level of insulin and homocysteine in type 2 diabetes patients. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2017;13(4):431-436. doi:10.4183/aeb.2017.431
- Al-Salami H, Butt G, Fawcett JP, et al. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2008;33:101-106.
- Baschali A, Tsakalidou E, Kyriacou A, Karavasiloglou N, Matalas A-L. Traditional low-alcoholic and non-alcoholic fermented beverages consumed in European countries: A Neglected Food Group. *Nutrition Research Reviews*. 2017;30(1):1-24. doi:10.1017/s0954422416000202
- Bellikci-Koyu E, Sarer-Yurekli BP, Akyon Y, et al. Effects of regular kefir consumption on gut microbiota in patients with metabolic syndrome: A parallel-group, randomized, controlled study. *Nutrients*. 2019;11(9):1-23. doi:10.3390/nu11092089
- Bengoa AA, Dardis C, Gagliarini N, Garrote GL, Abraham AG. Exopolysaccharides from lactobacillus paracasei isolated from kefir as potential bioactive compounds for microbiota modulation. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11. doi:10.3389/fmicb.2020.583254

Berra C, Manfrini R, Regazzoli D, et al. Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. the important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. *Pharmacological Research*. 2020;160:105052. doi:10.1016/j.phrs.2020.105052

Bhattacharya D, Bhattacharya S, Patra MM, et al. Antibacterial activity of polyphenolic fraction of kombucha against enteric bacterial pathogens. *Current Microbiology*. 2016;73(6):885-896. doi:10.1007/s00284-016-1136-3

Bogdan Matei, Justine Salzat, Filofteia Diguțăcamelia, et al. Lactic acid bacteria strains isolated from Kombucha with potential probiotic effect . *Romanian Biotechnological Letters*. 2018;23:13592-13598.

Bourrie BC, Willing BP, Cotter PD. The microbiota and health promoting characteristics of the fermented beverage kefir. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7. doi:10.3389/fmicb.2016.00647

Bourrie BCT, Cotter PD, Willing BP. Traditional kefir reduces weight gain and improves plasma and liver lipid profiles more successfully than a commercial equivalent in a mouse model of obesity. *Journal of Functional Foods*. 2018;46:29-37. doi:10.1016/j.jff.2018.04.039

Chen H-L, Tung Y-T, Tsai C-L, et al. Kefir improves fatty liver syndrome by inhibiting the lipogenesis pathway in leptin-deficient OB/OB knockout mice. *International Journal of Obesity*. 2013;38(9):1172-1179. doi:10.1038/ijo.2013.236

Chen Y-T, Lin Y-C, Lin J-S, Yang N-S, Chen M-J. Sugary kefir strain lactobacillus maliaps1 ameliorated hepatic steatosis by regulation of SIRT-1/NRF-2 and gut microbiota in rats. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2018;62(8):1700903. doi:10.1002/mnfr.201700903

Cormier H, Thifault É, Garneau V, et al. Association between yogurt consumption, dietary patterns, and cardio-metabolic risk factors. *European Journal of Nutrition*. 2015;55(2):577-587. doi:10.1007/s00394-015-0878-1

- Coton M, Pawtowski A, Taminiau B, et al. Unraveling Microbial Ecology of industrial-scale kombucha fermentations by metabarcoding and culture-based methods. *FEMS Microbiology Ecology*. 2017;93(5). doi:10.1093/femsec/fix048
- Cresci GA, Bawden E. Gut microbiome. *Nutrition in Clinical Practice*. 2015;30(6):734-746. doi:10.1177/0884533615609899
- Dufresne C, Farnworth E. Tea, kombucha, and Health: A Review. *Food Research International*. 2000;33(6):409-421. doi:10.1016/s0963-9969(00)00067-3
- Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007; 117:24-32.
- Edelson-Mammel S, Porteous MK, Buchanan RL. Acid resistance of twelve strains of *Enterobacter sakazakii*, and the impact of habituating the cells to an acidic environment. *Journal of Food Science*. 2006;71(6). doi:10.1111/j.1750-3841.2006.00101.x
- Fagundes DJ, Taha MO. Modelo animal de doença: Critérios de Escolha e espécies de animais de uso corrente. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2004;19(1):59-65. doi:10.1590/s0102-86502004000100010
- Farnworth ER, Mainville I. Kefir: A Fermented Milk Product. In: *Handbook of Fermented Functional Foods*. Boca Raton, Florida: Taylor & Francis e-Library; 2005:78-103.
- Fathi Y, Ghodrati N, Zibaenezhad M-J, Faghieh S. Kefir drink causes a significant yet similar improvement in serum lipid profile, compared with low-fat milk, in a dairy-rich diet in overweight or obese premenopausal women: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(1):136-146. doi:10.1016/j.jacl.2016.10.016
- Fernandez MA, Panahi S, Daniel N, Tremblay A, Marette A. Yogurt and cardiometabolic diseases: A critical review of potential mechanisms. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2017;8(6):812-829. doi:10.3945/an.116.013946.

- Ferrieres J. The French paradox: Lessons for other countries. *Heart*. 2004;90(1):107-111. doi:10.1136/heart.90.1.107
- Ghallab A. In vitro test systems and their limitations. *EXCLI J*. 2013;12:1024-1026. Published 2013 Dec 12.
- Ghizi AC, de Almeida Silva M, Moraes FS, et al. Kefir improves blood parameters and reduces cardiovascular risks in patients with metabolic syndrome. *PharmaNutrition*. 2021;16:1-7. doi:10.1016/j.phanu.2021.100266
- Gonzalez de Mejia E. El efecto quimioprotector del té y sus compuestos. *ALAN*. 2003;52(X):111-118.
- Guimarães LSP, Hirakata VN, Camey SA, Nunes LN, Mancuso ACB. Os principais delineamentos na Epidemiologia Ensaios Clínicos (Parte II). *Revista HCPA*. 2013;33(3/4):295-302.
- Guo J, Givens DI, Astrup A, et al. The impact of dairy products in the development of type 2 diabetes: Where does the evidence stand in 2019? *Advances in Nutrition*. 2019;10(6):1066-1075. doi:10.1093/advances/nmz050
- Guyton AC, Hall JE. *Tratado De Fisiologia Médica*. Traduction 12th ed. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
- Hamet MF, Medrano M, Pérez PF, Abraham AG. Oral administration of Kefiran exerts a bifidogenic effect on BALB/C mice intestinal microbiota. *Beneficial Microbes*. 2016;7(2):237-246. doi:10.3920/bm2015.0103
- Hadisaputro S, Djokomoeljanto RRJ, Judiono, Soesaty MHNE. The Effects of Oral Plain Kefir Supplementation on Proinflammatory Cytokine Properties of the Hyperglycemia Wistar Rats Induced by Streptozotocin. *Acta Medica Indonesiana - The Indonesian Journal of Internal Medicine*. 2012;44:100-104.

Hugo AA, Kakisu E, De Antoni GL, Pérez PF. Lactobacilli antagonize biological effects of enterohaemorrhagic escherichia coli in vitro. *Letters in Applied Microbiology*. 2008;46(6):613-619. doi:10.1111/j.1472-765x.2008.02363.x

Jayabalan R, Chen P, Hsieh Y, et al. Effect of solvent fractions of kombucha tea on viability and invasiveness of cancer cells - Characterization of dimethyl 2-(2hydroxy-2methoxypropylidene) malonate and vitexin. *Indian Journal of Biotechnology*. 2011;10:75-82.

Jayabalan R, Malbaša RV, Lončar ES, Vitas JS, Sathishkumar M. A review on Kombucha Tea-microbiology, composition, fermentation, beneficial effects, toxicity, and tea fungus. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2014;13(4):538-550. doi:10.1111/1541-4337.12073

Jayabalan R, Malbaša RV, Sathishkumar M. Kombucha. *Reference Module in Food Science*. 2016. doi:10.1016/b978-0-08-100596-5.03032-8

Kahlert S, Junnikkala S, Renner L, et al. Physiological concentration of exogenous lactate reduces antimycin a triggered oxidative stress in intestinal epithelial cell line IPEC-1 and IPEC-J2 in vitro. *PLOS ONE*. 2016;11(4). doi:10.1371/journal.pone.0153135

Kapp JM, Sumner W. Kombucha: A systematic review of the empirical evidence of human health benefit. *Annals of Epidemiology*. 2019;30:66-70. doi:10.1016/j.annepidem.2018.11.001

Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: Opportunities and challenges. *Microbiome*. 2020;8(1). doi:10.1186/s40168-020-00821-0

Kim D-H, Chon J-W, Kim H, Seo K-H. Modulation of intestinal microbiota in mice by kefir administration. *Food Science and Biotechnology*. 2015;24(4):1397-1403. doi:10.1007/s10068-015-0179-8

- Kim D-H, Jeong D, Kang I-B, Lim H-W, Cho YJ, Seo K-H. Modulation of the intestinal microbiota of dogs by kefir as a functional dairy product. *Journal of Dairy Science*. 2019;102(5):3903-3911. doi:10.3168/jds.2018-15639
- Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : Description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. 2016;37(6):418-423. doi:10.1016/j.revmed.2015.12.012
- Lavefve L, Marasini D, Carbonero F. Microbial ecology of fermented vegetables and non-alcoholic drinks and current knowledge on their impact on human health. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2019:147-185. doi:10.1016/bs.afnr.2018.09.001
- Liu J-R, Wang S-Y, Chen M-J, Yueh P-Y, Lin C-W. The anti-allergenic properties of milk kefir and soymilk kefir and their beneficial effects on the intestinal microflora. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2006;86(15):2527-2533. doi:10.1002/jsfa.2649
- Makino S, Sato A, Goto A, et al. Enhanced Natural Killer cell activation by exopolysaccharides derived from yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. *Journal of Dairy Science*. 2016;99(2):915-923. doi:10.3168/jds.2015-10376
- Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, et al. The International Scientific Association for Probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on Fermented Foods. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(3):196-208. doi:10.1038/s41575-020-00390-5
- Marsh AJ, O'Sullivan O, Hill C, Ross RP, Cotter PD. Sequence-based analysis of the bacterial and fungal compositions of multiple kombucha (tea fungus) samples. *Food Microbiology*. 2014;38:171-178. doi:10.1016/j.fm.2013.09.003
- Martínez Leal J, Valenzuela Suárez L, Jayabalan R, Huerta Oros J, Escalante-Aburto A. A review on health benefits of kombucha nutritional compounds and metabolites. *CyTA - Journal of Food*. 2018;16(1):390-399. doi:10.1080/19476337.2017.1410499

Medrano M, Racedo SM, Rolny IS, Abraham AG, Pérez PF. Oral administration of Kefiran induces changes in the balance of immune cells in a murine model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011;59(10):5299-5304. doi:10.1021/jf1049968

Miao J, Guo H, Ou Y, et al. Purification and characterization of bacteriocin F1, a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus paracasei* subsp. *tolerans* fx-6 from Tibetan kefir, a traditional fermented milk from Tibet, China. *Food Control*. 2014;42:48-53. doi:10.1016/j.foodcont.2014.01.041

Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189-200. doi:10.1080/19490976.2015.1134082

NCEP-ATPIII, Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) final report, *Circulation* 106 (2002) 3143–3421.

Neto O, Malta D, Castro A, et al. *Diretrizes e Recomendações Para o Cuidado Integral De Doenças Crônicas Não-Transmissíveis: Promoção Da Saúde, Vigilância, Prevenção e Assistência*. Vol 8. Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde; 2008.

Ostadrhimi A, Taghizadeh A, Mobasser M, et al. Effect of Probiotic Fermented Milk (Kefir) on Glycemic Control and Lipid Profile In Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iran J Public Health*. 2015;44(2):228-237.

Ozidal T, Sela DA, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F, Capanoglu E. The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. *Nutrients*. 2016;8(2):78. doi:10.3390/nu8020078

Parekh PJ, Balart LA, Johnson DA. The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2015;6(6). doi:10.1038/ctg.2015.16

- Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, et al. Gut Microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Medical Journal*. 2016;92(1087):286-300. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133285
- Paul Ross R, Morgan S, Hill C. Preservation and fermentation: Past, present and future. *International Journal of Food Microbiology*. 2002;79(1-2):3-16. doi:10.1016/s0168-1605(02)00174-5
- Perel P, Roberts I, Sena E, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: Systematic review. *BMJ*. 2006;334(7586):197. doi:10.1136/bmj.39048.407928.be
- Pimenta FS, Luaces-Regueira M, Ton AMM, et al. Mechanisms of action of kefir in chronic cardiovascular and metabolic diseases. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;48(5):1901-1914. doi:10.1159/000492511
- Pokusaeva K, Fitzgerald GF, van Sinderen D. Carbohydrate metabolism in bifidobacteria. *Genes & Nutrition*. 2011;6(3):285-306. doi:10.1007/s12263-010-0206-6
- Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, Bracken MB, Roberts I. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ*. 2004;328(7438):514-517. doi:10.1136/bmj.328.7438.514
- Powell JE, Witthuhn RC, Todorov SD, Dicks LMT. Characterization of bacteriocin ST8KF produced by a kefir isolate lactobacillus plantarum ST8KF. *International Dairy Journal*. 2007;17(3):190-198. doi:10.1016/j.idairyj.2006.02.012
- Robinson NB, Krieger K, Khan FM, et al. The current state of Animal Models in research: A Review. *International Journal of Surgery*. 2019;72:9-13. doi:10.1016/j.ijssu.2019.10.015
- Rosa DD, Grześkowiak ŁM, Ferreira CL, et al. Kefir reduces insulin resistance and inflammatory cytokine expression in an animal model of metabolic syndrome. *Food & Function*. 2016;7(8):3390-3401. doi:10.1039/c6fo00339g

Rosa DD, Dias MM, Grzeškowiak ŁM, Reis SA, Conceição LL, Peluzio Mdo. Milk kefir: Nutritional, microbiological and health benefits. *Nutrition Research Reviews*. 2017;30(1):82-96. doi:10.1017/s0954422416000275.

Şanlıer N, Gökçen BB, Sezgin AC. Health benefits of fermented foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017;59(3):506-527. doi:10.1080/10408398.2017.1383355

Santos A, San Mauro M, Sanchez A, Torres JM, Marquina D. The antimicrobial properties of different strains of lactobacillus spp.. isolated from kefir. *Systematic and Applied Microbiology*. 2003;26(3):434-437. doi:10.1078/072320203322497464

Sengun IY, Kirmizigul A. Withdrawn: Probiotic potential of Kombucha. *Journal of Functional Foods*. 2020:104284. doi:10.1016/j.jff.2020.104284

Shanks N, Greek R, Greek J. Are animal models predictive for humans? *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*. 2009;4(1). doi:10.1186/1747-5341-4-2

Srihari T, Arunkumar R, Arunakaran J, Satyanarayana U. Downregulation of signalling molecules involved in angiogenesis of prostate cancer cell line (PC-3) by Kombucha (lyophilized). *Biomedicine & Preventive Nutrition*. 2013;3(1):53-58. doi:10.1016/j.bionut.2012.08.001

Srihari T, Karthikesan K, Ashokkumar N, Satyanarayana U. Antihyperglycaemic efficacy of kombucha in streptozotocin-induced rats. *Journal of Functional Foods*. 2013;5(4):1794-1802. doi:10.1016/j.jff.2013.08.008

St-Onge M-P, Farnworth ER, Savard T, Chabot D, Mafu A, Jones PJH. Kefir consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: A randomized controlled trial [ISRCTN10820810]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2002;2(1). doi:10.1186/1472-6882-2-1

Tamang JP, Kailasapathy K. Diversity of fermented foods. In: *Fermented Foods and Beverages of the World*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2010:41-84.

Tarver T. The review of natural products. Eighth Edition, edited by Ara Dermarderosian and John A. Beutler. *Journal of Consumer Health On the Internet*. 2014;18(3):291-292. doi:10.1080/15398285.2014.932189

Teruya K, Shirahata S, Barnes D, et al. Fermented milk, Kefram-Kefir enhances glucose uptake into insulin-responsive muscle cells. *Cytotechnology*. 2002;40(1/3):107-116. doi:10.1023/a:1023926407877

Thomas S, Izard J, Walsh E, et al. The host microbiome regulates and maintains human health: A Primer and perspective for Non-Microbiologists. *Cancer Research*. 2017;77(8):1783-1812. doi:10.1158/0008-5472.can-16-2929

Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017;474(11):1823-1836. doi:10.1042/bcj20160510

Ueta CB, Campos JC, Albuquerque RP, et al. Cardioprotection induced by a brief exposure to acetaldehyde: Role of aldehyde dehydrogenase 2. *Cardiovascular Research*. 2018;114(7):1006-1015. doi:10.1093/cvr/cvy070

Valenzuela B. A. El Consumo te y la salud: Características y propiedades benéficas de esta bebida milenaria. *Revista chilena de nutrición*. 2004;31(2):72-82. doi:10.4067/s0717-75182004000200001

Vargas BK, Fabricio MF, Záchia Ayub MA. Health effects and probiotic and prebiotic potential of kombucha: A Bibliometric and systematic review. *Food Bioscience*. 2021;44:101332. doi:10.1016/j.fbio.2021.101332

Vázquez-Cabral BD, Larrosa-Pérez M, Gallegos-Infante JA, et al. Oak Kombucha protects against oxidative stress and inflammatory processes. *Chemico-Biological Interactions*. 2017;272:1-9. doi:10.1016/j.cbi.2017.05.001

Vīna I, Semjonovs P, Linde R, Deniņa I. Current evidence on physiological activity and expected health effects of kombucha fermented beverage. *Journal of Medicinal Food*. 2014;17(2):179-188. doi:10.1089/jmf.2013.0031

Vinderola G, Perdigon G, Duarte J, Thangavel D, Farnworth E, Matar C. Effects of kefir fractions on innate immunity. *Immunobiology*. 2006;211(3):149-156. doi:10.1016/j.imbio.2005.08.005

Wang W-A, Agellon LB, Michalak M. Endoplasmic reticulum calcium dictates the distribution of intracellular unesterified cholesterol. *Cell Calcium*. 2018;76:116-121. doi:10.1016/j.ceca.2018.11.002

Weiss GA, Henet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(16):2959-2977. doi:10.1007/s00018-017-2509-x

WHO, W. H. O, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, 1999.

**Lista de tabelas**

Tabela 1. “Características dos estudos incluídos”

**Lista de figuras**

Figura 1. “Fluxograma da seleção dos estudos”