



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE**  
**CURSO DE NUTRIÇÃO**

**INFLUÊNCIA DO KEFIR NA DA DISBIOSE INTESTINAL E CONTROLE DA**  
**ESCLEROSE MÚLTIPLA**

**Roberta Cristina Rocha Mariano**

**Professora Orientadora: Me. Camila Melo Araujo de Moura e Lima**

**Brasília, 2019.**

## INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune potencialmente progressiva do sistema nervoso central (SNC) (NYLANDER e HAFLER, 2012). Afeta predominantemente os indivíduos no início da vida adulta em cerca de uma a cada 1.000 pessoas. Trata-se de um processo inflamatório onde há lesões no SNC resultando na degradação da bainha de mielina ao redor dos nervos (DEHGHANI, HOJATI, SHAMSIZADEH, 2013; NYLANDER, HAFLER, 2012).

Fatores ambientais, genéticos e epigenéticos têm um papel causal na EM e interagem com fatores de risco modificáveis. Deficiência de vitamina D, dieta, obesidade no início da vida e tabagismo são conhecidos por desempenhar um papel no desenvolvimento dessa doença (OLSSON; BARCELLOS; ALFREDSSON, 2017).

A microbiota intestinal consiste em uma população de bactérias que habita o intestino e corresponde por volta de 70% dos microrganismos do corpo humano. (BÄCKHED et al., 2005).

A alteração dessa microbiota (disbiose) poderia contribuir para o desenvolvimento de doenças imunomediadas como a EM, ativando o sistema imune e conduzindo respostas pró e anti-inflamatórias, de modo a promover ou neutralizar essas reações. O uso de probióticos tem sido explorado na redução da resposta imunológica de doenças autoimunes (CHEN, et al., 2016; RINALDI et al., 2018).

Kefir é um leite probiótico fermentado natural tradicional, que se originou nas montanhas do Cáucaso. É feito com grãos de kefir e contém mais de 50 espécies de bactérias do ácido láctico, leveduras e bactérias do ácido acético. Algumas cepas são resistentes ao ácido da bile e do estômago, sendo potenciais probióticos (KIM et. al, 2015; DIOSMA et. al, 2013).

O kefir é um dos produtos lácteos fermentados mais populares em todo o mundo devido às suas potenciais funções promotoras de saúde, originárias das espécies microbianas que os grãos de kefir têm, que também são responsáveis pela produção de kefir (DERTLI e HILMI, 2017).

Normalmente, é produzido pela inoculação de grãos de kefir, que contêm diferentes espécies microbianas, incluindo bactérias e leveduras, ao leite seguido pela incubação à

temperatura ambiente por aproximadamente 24 h, o que resulta em uma bebida carbonatada com propriedades semelhantes a um iogurte (WALSH et al., 2016).

A administração de probióticos pode influenciar os comportamentos motor e mental pela modulação de biomarcadores inflamatórios e oxidativos em pacientes com EM (SALAMIA et al., 2019).

Benefícios do kefir ao organismo são diversos e sua atuação principal ocorre no intestino. É um produto fácil de fazer e tradicionalmente é produzido em casa. Seu custo é extremamente baixo e acessível a todas as classes sociais.

Nesse cenário, percebe-se que o kefir pode ser de grande ajuda para tais pessoas. Ele proporciona não somente a melhora no quadro de esclerose múltipla, mas possui um custo mais baixo e acessível, podendo ser um tratamento eficaz.

Diante do exposto, este estudo terá por objetivo avaliar a influência do kefir no controle de esclerose múltipla de forma a analisar os benefícios do kefir, verificar porque os probióticos melhoram a esclerose múltipla elucidando mecanismos de ação dos probióticos.

## **METODOLOGIA**

### **Desenho do estudo**

Revisão de literatura.

### **Metodologia**

Foi realizada uma pesquisa em artigos científicos pelo período dos últimos 10 anos ou de ano anterior caso seja necessário. O idioma majoritário será em inglês e subsequente português.

As bases de dados pesquisadas foram Scielo, PubMed, Ebsco e ScienceDirect. As palavras chaves utilizadas para busca foram: gut-brain-axis, kefir, probiotic, esclerose múltipla, probiotic, kefir probiotic e probiótico.

### **Análise de dados**

Em seguida, empreendeu-se uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizem as produções.

Foram incluídos artigos de controle da esclerose múltipla com kefir, com cepas de probióticos em humanos e cobaias, artigos de revisão e majoritariamente artigos experimentais.

Ao todo foram encontrados e lidos 155 artigos, contudo, 110 artigos foram descartados por não se enquadrarem nos parâmetros de inclusão e somente 45 artigos foram utilizados para realização deste trabalho.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Definição de probióticos

Probióticos são microrganismos não patogênicos capazes de interagir com a microbiota intestinal e promover diversos benefícios à saúde (RINALDI et al., 2018). Favorecem a absorção de vitaminas, fornecem metabólitos e nutrientes, além de controlar o desenvolvimento de bactérias patogênicas, manter uma relação simbiótica com o sistema imune e participar no desenvolvimento e funcionalidade do intestino (MAYNARD et al., 2012).

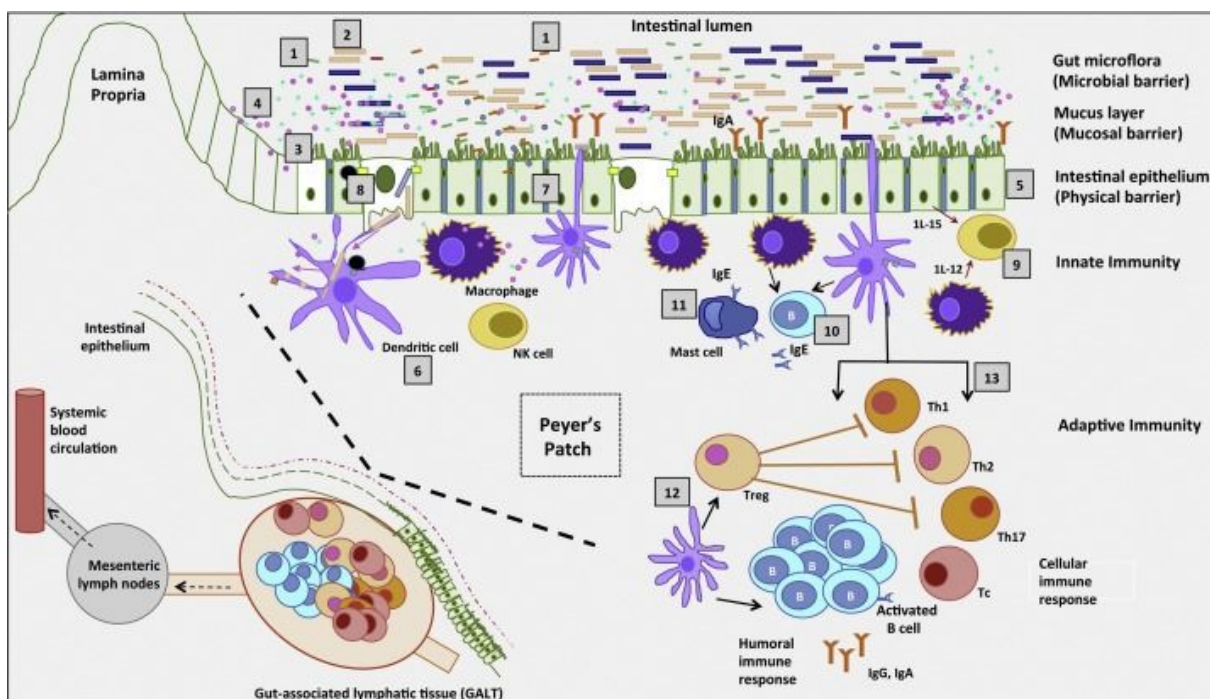
A microbiota intestinal pode ser definida como um ambiente dinâmico variável e moldável ao longo do tempo (CAPORASO et al., 2011). Fatores intrínsecos e extrínsecos também podem alterar essa microbiota e em adultos saudáveis, é relativamente estável e específico (YATSUNENKO et al., 2012). A forma como a microbiota intestinal, bem como o consumo de probióticos impacta no sistema imunológico pode ser visualizada na figura 1.

Recentemente, uma nova influência da microbiota sobre o hospedeiro foi descrita e denominada de eixo microbiota-intestino-cérebro. Esta via bidirecional envolve rotas neuronais, humorais e imunológicas e acredita-se que seu desequilíbrio pode trazer consequências para a saúde do intestino e da mente, como a depressão, autismo e doenças neurodegenerativas.

As células epiteliais intestinais interagem intimamente com a microbiota e modulam o sistema imunológico através da secreção de citocinas e quimiocinas (HILL e ARTIS, 2010) (figura 1). O estresse, via ativação do eixo adrenal hipotalâmico-hipofisário (HPA), é capaz de afetar a composição da microbiota intestinal e aumentar a permeabilidade e motilidade gastrointestinais (GI) (KELLY et al., 2015).

Entre diversos metabólitos produzidos pela fermentação anaeróbica de componentes da dieta pela microbiota intestinal, os AGCCs, os ligantes do receptor de hidrcarboneto de arila e as poliaminas têm funções imunomoduladoras. Estudos da microbiota em pacientes com EM demonstraram uma redução de bactérias produtoras de AGCCs, sugerindo que poderiam estar envolvidos na patogênese de doenças imunomediadas (MIYAKE et al., 2015).

**Figura 1** Complexidade imunológica do intestino e sua interação e ativação com probióticos e microbiota intestinal.



Fonte: DARGAHI, 2019. A microbiota intestinal (1) protege a função da barreira e compete com patógenos (2) por nutrientes e adesão na superfície epitelial (3). Os probióticos estimulam a secreção de mucina (4) que protegem a mucosa além de induzir a liberação de defensinas (5). Células dendríticas (DCs) (6) endocitam bactérias para o lúmen entérico através de junções epiteliais (7) ou através de células M (8). A resposta imune inata é desencadeada pela interleucina 12 (IL-12) secretada por macrófagos e DCs e interleucina 15 (IL-15) pelas células epiteliais (9). A resposta imune via células B é ativada por macrófagos, DCs e secretam imunoglobulina E (10) que estimulam os mastócitos (11), contribuindo para a imunidade inata. As respostas imunes adaptativas são desencadeadas por DCs, macrófagos e células epiteliais que processam e apresentam probióticos que estimulam células T reguladoras (Treg) (12) e citocinas tolerantes levando a supressão de da secreção de imunoglobulina A e das células T auxiliares e citotóxicas (13).

Os metabólitos da microbiota circulante também influenciam diretamente as funções do SNC e das células imunes, incluindo o desenvolvimento e a função da micróglia (ERNY et al., 2015; FUNG et al., 2017).

No SNC de animais, a microbiota intestinal demonstrou recentemente regular a permeabilidade da BHE (BRANISTE et al., 2014). O butirato é um metabólito derivado da fermentação da microbiota intestinal que pode aumentar a função e a abundância de células Treg circulantes em camundongos (ARPAIA et al., 2013; HAGHIKIA et al., 2015), uma

descoberta interessante, já que as células Treg desempenham um papel essencial na tolerância periférica.

As células apresentadoras de antígeno (APCs) expostas a bactérias probióticas apresentam peptídeos inócuos para as células T e subsequentemente induzem as células Treg, para produzir citocinas anti-inflamatórias, transformando o fator de crescimento beta (TGF-beta), IL-10 e ácido retinóico. Além disso, as células Treg suprimem as células efetoras Th1, Th17 e T citotóxicas (Tc) e a secreção de IgA que são os desencadeantes para o desenvolvimento de EM. No entanto, se as APCs apresentam peptídeos patogênicos invasivos, isso leva ao início de respostas Th1 e Th17 efetoras e pró-inflamatórias (HARDY et al., 2013; JOSEFOWICZ et al., 2012).

### **Esclerose Múltipla e sua resposta imunológica**

A EM é uma doença autoimune e inflamatória do SNC relacionada a degradação da bainha de mielina (SAND, 2015). Fatores inflamatórios (KOUCHAKI et al., 2017), estresse oxidativo (MOREL et al., 2017), resistência insulínica (OLIVEIRA *et al.*, 2014) e disbiose intestinal (CHEN et al., 2016) desempenham um papel crucial na fisiopatologia da doença. Ansiedade e depressão também são frequentes em pacientes com EM (BOESCHOTEN et al., 2016).

Acredita-se que a destruição da bainha de mielina decorra em resposta das células T que permitem a infiltração de células inflamatórias na barreira hematoencefálica (BHE) (MUTHIAN e BRIGHT, 2016). As células T CD4 +, células T *helper* (TH17 e TH1 patogênicas) e a perda da função celular T reguladora (Treg), entre outras respostas imunes adaptativas, são desencadeadores no desenvolvimento da EM (DENDROU, LARS e FRIESE, 2015).

A células T que ultrapassam a barreira hematoencefálica (BHE) promovem o influxo de monócitos para o SNC. Ocorre ativação de micróglia e astrócitos locais, diferenciação de Th1 específica para antígeno e secreção de citocinas inflamatórias, aumentando a lesão e perda axonal (MILLER e KARPUS, 2016).

## O que é kefir e sua aplicabilidade como probiótico

Kefir é um leite probiótico fermentado a partir de glóbulos pequenos e gelatinosos chamados de grãos (THOMPSON, 2014). É uma mistura complexa de bactérias ácido lácticas produtoras de ácido acético, leveduras fermentadoras e não fermentadoras de lactose, que vivem em uma associação simbiótica (ARSLAN, 2015).

Sua produção se dá de maneira artesanal, inoculando esses grãos em leite animal, geralmente o de vaca, por aproximadamente 24 horas em temperaturas de 8°C a 25°C (ROCHA et al., 2014).

Os grãos de kefir possuem uma flora bacteriana diversificada e principalmente espécies de *Lactobacillus*, embora presença de *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Acetobacter*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter* (GAO et al., 2013, LEITE et al., 2012, NALBANTOGLU et al., 2014, WALSH et al., 2016). Similarmente, as espécies fúngicas são principalmente dominada por espécies de leveduras também é diversa e espécies pertencentes a *Saccharomyces*, *Kazachstania*, *Kluyveromyces*, *Pichia*, *Issatchenkia* e *Dekkera* foram encontradas em grãos de kefir (DIOSMA et al., 2014, MARSH et al., 2013).

A figura 1 exemplifica como a disbiose intestinal influencia no aparecimento de doenças neurodegenerativas bem como o controle do sistema imunológico. A microbiota intestinal (1) é composta por bactérias patogênicas e benéficas. Na presença de disbiose intestinal haverá prevalência de patógenos que, ao atravessar o epitélio intestinal (7) entrará em contato com células apresentadoras de antígeno (6). Uma vez que isso ocorre, acontecerá a proliferação de células T *helper* 1 (Th1), T *helper* 17 (Th17) e T citotóxicas (Tc) - células pró-inflamatórias - e diminuirá a produção de células T regulatórias (Treg), que possui função anti inflamatória. Uma vez que isso ocorrer, haverá ultrapassagem da barreira hematoencefálica, gerando inflamação e por conseguinte, perda da bainha de mielina.

O kefir por ser uma bebida probiótica, irá reverter o quadro de disbiose intestinal, havendo equilíbrio entre patógenos e probióticos. Como consequência ocorrerá diminuição de células inflamatórias (Th1, Th17 e Tc) e aumento de células anti inflamatórias (Treg).

## Utilização de cepas do kefir nos distúrbios neurológicos



As bactérias probióticas mais usadas em distúrbios neurológicos pertencem à família de bactérias do ácido láctico (LAB), que são comumente encontrados em produtos lácteos e secretam ácido láctico, fermentando carboidratos (REIS et.al, 2012).

Os gêneros *Lactobacillus* (L.) (*L. rhamnosus*, *L. helveticus*), *Bifidobacterium* (B.), *Streptococcus* (S.) e *Enterococcus* são usados como cepas probióticas por proporcionarem diversos benefícios principalmente na modulação do sistema imune estimulando a produção de células Treg (ROCK et al., 2011) e ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) como acetato, propionato, butirato, lactato (ASARAT et al., 2015).

Em um estudo realizado por Tankou et al. (2018), a administração de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus* duas vezes ao dia por dois meses, induziu uma resposta imune periférica anti inflamatória caracterizada pela diminuição da frequência de monócitos inflamatórios. O uso dessas cepas também foi associada à diminuição da expressão do alelo de risco para EM.

Em camundongos, a administração de cepas de *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium* apresentou recuperação do conteúdo de mielina na medula espinhal, níveis aumentados de TGF-beta e células Treg em comparação com camundongos controle (CONSONNI et al., 2018).

Em um estudo randomizado controlado por placebo, 60 pacientes com EM também receberam uma cápsula probiótica contendo *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* e *L. fermentum* por 12 semanas. Posteriormente, a escala de status de incapacidade expandida, bem como os sintomas de depressão e ansiedade foram melhorados, a proteína c-reativa (marcador inflamatório), os metabólitos oxidativos plasmáticos e o malondialdeído (marcador de estresse oxidativo) foram reduzidos (KOUCHAKI et al., 2017).

Os probióticos estimulam o sistema imune inato, células apresentadoras de antígenos (APC) e células natural killer (NK) em camundongos e humanos (MORTHA e DIEFENBACH, 2011).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Espera-se que o kefir exerça uma ação probiótica modulando o sistema imunológico através da diminuição de células pró-inflamatórias como Th1, Th17 e Tc e aumentando células anti inflamatórias (Treg), diminuindo assim a permeabilidade da barreira hematoencefálica além de minimizar e possivelmente reverter os efeitos de disbiose intestinal.

Apesar de ter poucos estudo de kefir aplicado à EM, percebe-se que por ser classificado como probiótico, suas cepas são altamente eficazes no controle dessa doença podendo reduzir depressão e ansiedade, apresentar recuperação do conteúdo de mielina na medula espinhal além da modulação do sistema imunológico.

Uma vez que o Kefir tem a capacidade de melhorar todos os aspectos supracitados além de muitos outros ainda desconhecidos, recomenda-se o uso de kefir em pacientes com EM a fim de que se possa proporcionar maior qualidade de vida para tais, além de ser um tratamento coadjuvante acessível e de extremo baixo custo.

Nesse sentido, infere-se uma necessidade de maiores estudos para apresentar mais benefícios das cepas de Kefir relacionados ao controle da EM.

## REFERÊNCIAS

ARPAIA, N.; CAMPBELL, C.; FAN, X.; DIKIY, S. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. **Nature**,v. 504, p. 451-455, 2013.

ARSLAN, S. A review: chemical, microbiological and nutritional characteristics of kefir. **CyTA-J. Food**, v. 13, n. 3, p. 340-345, 2015

ASARAT, M.; APOSTOLOPOULOS, V.; VASILJEVIC, T.; DONKOR, O. Short-chain fatty acids produced by synbiotic mixtures in skim milk differentially regulate proliferation and cytokine production in peripheral blood mononuclear cells. **Int. J. Food Sci. Nutr.**, v. 66, p. 755-765, 2015.

BÄCKHED, F.; LEY, R. E.; SONNENBURG, J. L.; PETERSON, D. A. et al. Host- bacterial mutualism in the human intestine. **Science**,v. 307, n. 5717, p. 1915–1920, 2005.

BOESCHOTEN, R.E. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the Neurological Sciences**(2016). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X16307705>. Acesso em: 25 abr. 2019.

BRANISTE, V.; AL-ASMAKH, M.; KOWAL, C.; ANUAR, F. et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. **Science Translational Medicine**,v. 6, n. 263, p. 263ra158.

CAPORASO, J.G.; LAUBER, C.L.; COSTELLO, E.K.; BERG-LYONS, D. et al. Moving pictures of the human microbiome. **Genome Biol.**, v. 12, n. 5, p. 50, 2011.

CHEN, J. et al.). Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. **Scientific Reports**, v. 6, p. 28484, 2016.

CONSONNI, A. ; et al. Administration of bifidobacterium and lactobacillus strains modulates experimental myasthenia gravis and experimental encephalomyelitis in Lewis rats. **Oncotarget**, v. 9, p. 22269-22287, 2018.

DARGAHI, N; et al. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies Tand autoimmune diseases? *Maturitas* 119 (2019) 25-38.

DEHGHANI, A.; HOJATI, H.; SHAMSIZADEH, M. The effect of peer-led education on depression of multiple sclerosis patients. **Iranian J. Psychiatric Nurs.**, v. 1 n. 1, p. 63-67, 2013.

DERTLI, E.; HILMI, A. Microbial diversity of traditional kefir grains and their role on kefir aroma. **Food Science and Technology**, v. 85, p. 151-157, 2017.

DIOSMA, G. et. al. Yeasts from kefir grains: isolation, identification, and probiotic characterization. **World J Microbiol Biotechnol**, v. 30, n. 1, p. 43-53, 2014.

FUNG, T.C.; OLSON, C.A.; HSIAO, E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. **Nat. Neurosci.**, v. 20, n. 2, p. 145-155, 2017.

GAO, J. et al. Metagenome analysis of bacterial diversity in Tibetan kefir grains. **European Food Research and Technology**, v. 236, p. 549-556, 2013.

HAGHIKIA, A. et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. **Immunity**, v. 43, p. 817-829, 2015.

HARDY, H. et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. **Nutrients**, v. 5, p. 1869-1912, 2013.

HILL, D.A.; ARTIS, D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis **Annu. Rev. Immunol.**, v. 28, p. 623-667, 2010.

JOSEFOWICZ, S.Z. et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal T H 2 inflammation. **Nature**, v. 482, p. 395-399, 2012.

KELLY, J.R. et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. **Front. Cell. Neurosci.**, v. 9, p. 392, 2015.

KIM, D. et. al. Modulation of Intestinal Microbiota in Mice by Kefir Administration. **Food Sci. Biotechnol.**, v. 24, n. 4, p. 1397-1403, 2015.

KOUCHAKI, E. et al. Correlation of serum levels of IL-33, IL-37, soluble form of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2), and circulatory frequency of VEGFR2-expressing cells with multiple sclerosis severity. **Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 16, n. 4, p. 329, 2017.

KOUCHAKI, E. et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clin. Nutr.**, v. 36, p. 1245-1249, 2017.

LEITE, A. et al. Assessment of the microbial diversity of Brazilian kefir grains by PCR-DGGE and pyrosequencing analysis. **Food Microbiology**, v. 31, p. 215-221, 2012.

MARSH, A.J. et al. Sequencing-based analysis of the bacterial and fungal composition of kefir grains and milks from multiple sources. **PloS One**, v. 8 (2013), p. e69371. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0069371>. Acesso em: 06 maio. 2019.

MAYNARD, C.L.; ELSON, C.O.; HATTON, R.D.; WEAVER, C.T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. **Nature**, v. 489, p. 231-241, 2012.

MILLER, S.; KARPUS, W. Experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse. **Curr. Protoc. Immunol.**, v. 15, (2016), p. 1 (Chapter unit). Disponível em: <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/0471142735.im1501s88>. Acesso em: 25 abr. 2019.

MIYAKE, S. et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, 2015.

MOREL, A. et al. Markers of oxidative/nitrative damage of plasma proteins correlated with EDSS and BDI scores in patients with secondary progressive multiple sclerosis. **Redox Repor**, p. 1-9, 2017.

MORTHA, A., DIEFENBACH, A. Natural killer cell receptor-expressing innate lymphocytes: more than just NK cells. **Cell. Mol. Life Sci.**, v. 68, p. 3541–3555, 2011.

MUTHIAN, G.; BRIGHT, J.J. Quercetin, a flavonoid phytoestrogen, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through JAK-STAT pathway in T lymphocyte. **J. Clin. Immunol.**, v. 24, n. 5, p. 542-552, 2016.

NALBANTOGLU, U., et al. Metagenomic analysis of the microbial community in kefir grains. **Food Microbiology**, v. 41, p. 42-51, 2014.

NYLANDER, A.; HAFLER, D.A. Multiple sclerosis. **J. Clin. Invest.**, v. 122, p. 1180, 2012.

OLIVEIRA, S.R. et al. Disability in patients with multiple sclerosis: Influence of insulin resistance, adiposity, and oxidative stress. **Nutrition**, v. 30, n. 3, p. 268-273, 2014.

OLSSON, T.; BARCELLOS, L.F.; ALFREDSSON, L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. **Nat Rev Neurol**, v. 13, p. 25-36, 2017.

REIS, J.A.; PAULA, A.T.; CASAROTTI, S.N.; PENNA, A.L.B. Lactic acid bacteria antimicrobial compounds: characteristics and applications. **Food Eng. Rev.**, v. 4, p. 124-140, 2012.

RINALDI, E., CONSONNI, A., GUIDESI, E., ELLI, M., MANTEGAZZA, R., & BAGGI, F. (2018). Gut microbiota and probiotics: novel immune system modulators in myasthenia gravis? *Annals of the New York Academy of Sciences*. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/nyas.13567> Acesso em: 20/03/2019

ROCHA, D.M.; MARTINS, J.D.; SANTOS, T.S.; MOREIRA, A.V.B. Labneh with probiotic properties produced from kefir: development and sensory evaluation. **Food Sci. Technol.** (Campinas), v. 34, p. 694-700, 2014.

ROOCK, S. DE et al.. Gut derived lactic acid bacteria induce strain specific CD4+ T cell responses in human. **PBMC.Clin. Nutr.**, v. 30, p. 845-851, 2011

SALAMIA, M.; KOUCHAKIB, E.; ASEMIC, Z.; TAMTAJIA, O. R. How probiotic bacteria influence the motor and mental behaviors as well as T immunological and oxidative biomarkers in multiple sclerosis? A double blind clinical trial. **Journal of Functional Foods**, v. 52, p. 8–13, 2019.

SAND, I.K. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. **Current Opinion in Neurology**, v. 28, n. 3, p. 193-205, 2015.

TANKOU, S. K. et al. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. **Annals of neurology**, v. 83, n. 6, p. 1147-1161, 2018.

THOMPSON, Meg. Superfoods for life: cultured and fermented beverages. USA: Fair Winds Press, 2014.

YATSUNENKO, T. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 222-227, 2012.

WALSH, A.M., et al. Microbial succession and flavor production in the fermented dairy beverage kefir. **mSystems**, v. 1, 2016.