

Influência da administração de indometacina e leite fermentado por bactérias lácticas sobre o peso de ratos

Effect of the administration of indomethacin and fermented milk by lactic bacteria on weight of mice

Cybelle P. de Oliveira^{1*}, Ana H. A. e Silva², Hugo E. M. Garcia³, João A. da Silva⁴

RESUMO - Foram avaliados os efeitos da administração oral em 40 dias de duas marcas comerciais de leites fermentados - uma cultivada com *Lactobacillus paracasei* (L1) e outra com *Lactobacillus casei* (L2) - e de indometacina sobre o ganho de peso corpóreo e peso dos órgãos de ratos Wistar machos com 90 dias de idade. Os animais foram divididos em 6 grupos de n=10, onde, além de água e ração, receberam: leite fermentado L1 (grupo LP), leite fermentado L1 + droga (LP+D), controle água (C), droga (D), leite fermentado L2 (LC) e leite fermentado L2 + droga (LC+D), registrando-se os pesos semanais. Após o sacrifício, os rins, baços e fígados foram pesados. Os grupos LC, LC+D e LP+D não diferiram do grupo C em relação ao ganho de peso, porém LP e D apresentaram peso inferior; os grupos LP+D e LC+D apresentaram diferença em relação aos grupos C e D. Os pesos dos rins não diferiram; o baço do grupo LP apresentou menor peso em relação aos demais grupos; o grupo D apresentou peso de fígado superior ao grupo C; já LP e LC+D demonstraram pesos inferiores ao grupo C, porém os pesos dos fígados não diferiram entre todos aqueles que receberam leite fermentado adicionado à sua alimentação.

Palavras-chave: Probiótico-LAB. Experimentação animal. Antiinflamatório.

ABSTRACT - The effects of the oral administration of two commercial brands of fermented milks were investigated, one cultivated with *Lactobacillus paracasei* (L1) and another with *Lactobacillus casei* (L2), and anti-inflammatory indomethacin on the corporal gain weight and weight of the organs of rats for 40 days. Wistar rats with 90 days of age were divided into 6 n=10 groups, receiving, in addition to water and ration: fermented milk L1 (group LP), fermented milk L1 + drug (LP+D), control water (C), drug (D), fermented milk L2 (LC) and fermented milk L2 + drug (LC+D), recording the weekly weights. After the sacrifice, kidneys, spleens and liver were heavy. The weights of the kidneys didn't differ; the spleen of the group LP presented smaller weight in relation to the other groups; the group D presented weight of superior liver to the group C, however the weights of the livers didn't differ among all those that received fermented milk added to your feeding.

Keywords: Probiotic-LAB. Animal testing. Anti-inflammatory.

INTRODUÇÃO

O crescente interesse da população por alimentos saudáveis vem estimulando o desenvolvimento de alimentos funcionais no mercado (SUVARNA; BODY, 2005), como é o caso dos leites fermentados. Estes alimentos, além de contribuir para a nutrição básica, são benéficos à saúde do indivíduo que o consome devido à presença de bactérias lácticas (LAB) como culturas probióticas (ANTUNES et al., 2007; DONKORA et al., 2007) e dos metabólitos produzidos por elas durante a fermentação do leite.

Dentre os benefícios que o leite fermentado pode proporcionar ao organismo, relacionados à presença de bactérias lácticas, podemos citar: controle da microbiota intestinal; diminuição da população de patógenos pela produção de ácidos acético e láctico, de bacteriocinas e de outros compostos antimicrobianos; estimulação do sistema imune e alívio da constipação; promoção de um ambiente ácido, promovendo assim a absorção de minerais e vitaminas; o aumento da disponibilidade de aminoácidos, ácidos graxos e vitaminas e elevação da absorção de íons cálcio e magnésio; a diminuição do risco de câncer de cólon, das doenças cardiovasculares, das concentrações plasmáticas de colesterol e dos efeitos anti-hipertensivos

*Autor para correspondência

Recebido para publicação em 20/01/2013; aprovado em 10/05/2013

¹ Prof^a. Assistente da UFCG/CCTA - Campus Pombal, Pb. Doutoranda no PPGCTA/UFPB. E-mail: cybelle.pereira@hotmail.com. ² Doutoranda em Estatística/UFPE. E-mail: ana_herminia@hotmail.com. Doutoranda em Estatística/UFPE. E-mail: ana_herminia@hotmail.com. ³ Prof. Adjunto da UFPB. Departamento de Morfologia/CCS - Campus João Pessoa, Pb. E-mail: espanhol@ccs.ufpb.br. ⁴ Prof. Associado da UFPB/CTDR - Campus João Pessoa, Pb. E-mail: joaoandrade@ctdr.ufpb.br.

(MEYDAN & HA, 2000; WOLLOWSHI *et al.*, 2001; SEPO *et al.*, 2003; CAO & FERNÁNDEZ, 2005; SUVARNA & BODY, 2005; ZHAO *et al.*, 2008).

Outro importante benefício dos leites fermentados para a população é a possibilidade da reincorporação de produtos lácteos à dieta de indivíduos intolerantes à lactose, uma vez que as bactérias lácticas têm a capacidade de produzir a enzima β -D-galactosidase na microbiota intestinal, auxiliando na quebra da lactose no intestino e suprimindo desta forma o déficit da produção desta enzima pelas células da mucosa intestinal de indivíduos tolerantes (ADAM *et al.*, 2004; GASSULL, 2006; LOWER *et al.*, 2008).

Diante deste contexto, o objetivo deste trabalho foi verificar a ação das bactérias lácticas de duas marcas comerciais de leites fermentados sobre o ganho de peso corpóreo e peso dos órgãos de ratos *Wistar* machos fazendo o uso do antiinflamatório indometacina.

MATERIAIS E MÉTODOS

As análises microbiológicas e a administração da dieta aos animais foram realizadas simultaneamente. Foram utilizados três lotes de cada um dos leites fermentados comerciais, os quais foram administrados aos animais no período experimental de 40 dias.

Escolha das amostras comerciais dos leites fermentados e amostragem

Foram submetidos aos ensaios dois tipos distintos de leites fermentados comerciais, contendo apenas um tipo de microrganismo mencionado no rótulo, sendo um cultivado com *Lactobacillus paracasei* (L1) e outro com *Lactobacillus casei* Shirota (L2). Apenas o leite fermentado cultivado com *Lactobacillus casei* Shirota mencionou alegações probióticas no rótulo do produto. As amostras de leites fermentados foram coletadas, de forma aleatória, em supermercados das cidades de João Pessoa (Pb) e Recife (Pe) - Brasil. Ao serem adquiridas, foram transportadas em caixas isotérmicas até o Laboratório de Nutrição Experimental/CCS/UFPB, onde foram conservadas sob refrigeração ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) até a realização dos ensaios experimentais e microbiológicos (Laboratório de Microbiologia de Alimentos/CT/UFPB).

Durante todo o experimento, as amostras de leites fermentados foram submetidas à verificação microbiológica da viabilidade celular das bactérias lácticas constituintes (APHA, 1994), no primeiro dia da administração aos animais e no último dia do seu prazo de validade, para garantir o cumprimento da contagem mínima (10^6 UFC/mL) exigido pela legislação brasileira vigente para o produto (BRASIL, 2004), onde todos os lotes ensaiados encontraram-se em conformidade. Além disso, os resultados da realização dos testes de catalase, coloração de Gram e observação da morfologia ao microscópio óptico, sugeriram que as bactérias ensaiadas

pertenciam ao grupo láctico, como mencionado nos rótulos dos produtos.

Ensaio Biológico com ratos *Wistar*

Após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal, parecer nº 0108/08, 60 ratos *Wistar* albinos, machos, foram distribuídos em seis grupos (n=10) e mantidos em gaiolas individuais com água e ração comercial *ad libitum*, temperatura $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ e ciclo de claro escuro de 12h, até completarem 90 dias de idade, pesando $371,19 \pm 5,3\text{g}$. Os animais receberam diariamente às dietas descritas no Quadro 1 por um período experimental de 40 dias e posteriormente foram sacrificados. Durante o período de experimentação, os leites fermentados e a droga antiinflamatória indometacina (em solução aquosa, com DMSO 3%) foram ministrados aos grupos de animais, pela técnica de gavagem, nas dosagens de 5mL/Kg/dia (KUWABARA *et al.*, 1995; UCHIDA & KURAKAZU, 2004) e 2mg/Kg/dia (LEITE *et al.*, 2004), respectivamente. A dose da droga, de acordo com Charalambous *et al.* (1996) e Levy *et al.* (2006), é referente à terapêutica para humanos e sua escolha baseou-se na acentuada agressão ao trato gastrointestinal de humanos que dela fazem uso contínuo e prolongado e na hipótese da proteção desses efeitos adversos pela administração simultânea com leites fermentados potencialmente probióticos.

Avaliação de ganho de peso semanal dos animais

O peso corporal dos animais dos seis grupos experimentais (n=10) foi determinado semanalmente, durante os 40 dias de experimento.

Sacrifício e peso dos órgãos

Após os 40 dias de experimento, os animais foram submetidos a um jejum de 12h, sendo posteriormente sacrificados pela técnica de deslocamento cervical. As amostras dos órgãos de cada grupo experimental (n=5) foram coletadas de forma aleatória, após a eutanásia, para a verificação do peso dos órgãos. A escolha dos órgãos envolvidos - rins direito e esquerdo, baço e fígado - baseou-se na propensão da indometacina em provocar efeitos colaterais nos rins e baço e pelo fígado ser o responsável pela metabolização desta droga, além da intenção de se verificar se os leites fermentados causariam alguma alteração.

Análise Estatística

Utilizou-se análise de variância (ANOVA) para comparações entre os diversos parâmetros avaliados nos grupos experimentais. Constatando-se diferença significativa para ANOVA, utilizou-se o Teste de Tukey, para verificar se os grupos diferiam entre si. Quando não foi possível utilizar o teste paramétrico, utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman e Kruskal-Wallis, seguido de Wilcoxon. Todos os testes foram realizados com

significância estatística em nível de 5% ($p < 0,05$) em todos os parâmetros avaliados. Para realização dos dados estatísticos utilizou-se o pacote estatístico R Foundation for Statistical Computing (2006).

Quadro 1 Composição da dieta dos grupos experimentais.

GRUPO	REFERÊNCIA	DIETA
Grupo LP	Leite fermentado comercial cultivado com <i>Lactobacillus paracasei</i> (L1)	Ração comercial* e água <i>ad libitum</i> + L1
Grupo LP + D	Leite fermentado comercial cultivado com <i>Lactobacillus paracasei</i> + droga **	Ração comercial* e água <i>ad libitum</i> + L1 + droga
Grupo C	Controle	Ração comercial* e água <i>ad libitum</i> + água
Grupo D	Droga **	Ração comercial* e água <i>ad libitum</i> + droga
Grupo LC	Leite fermentado comercial cultivado com <i>Lactobacillus casei</i> Shirota (L2)	Ração comercial* e água <i>ad libitum</i> + L2
Grupo LC + D	Leite fermentado comercial cultivado com <i>Lactobacillus casei</i> Shirota + droga**	Ração comercial* e água <i>ad libitum</i> + L2 + droga

*Ração Comercial: Labina ® / ** Antiinflamatório indometacina, fornecedor Deg.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação do ganho de peso semanal dos grupos experimentais

Os resultados apresentados no Gráfico 1 demonstram que os grupos C e D comportaram-se de maneira bastante semelhante em relação ao ganho de peso semanal dos seus animais. Assim, a administração diária do antiinflamatório indometacina aos ratos não influenciou no ganho de peso corpóreo durante os 40 dias do experimento ao compará-lo com o grupo controle. O grupo C também não apresentou diferença significativa em relação aos grupos LP e LC. Desta forma, o ganho de peso dos animais que tiveram a alimentação suplementada com os leites fermentados cultivados com *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus casei* Shirota assemelha-se àquele que encontramos nos animais alimentados apenas com ração comercial e água. Em contrapartida, o grupo C apresentou diferença significativa comparando-se com os grupos LP+D e LC+D, demonstrando desta forma haver alguma interação entre a droga e os leites fermentados em relação ao ganho de peso semanal corpóreo.

Urdaneta et al. (2007), ao trabalharem com grupos experimentais de ratos cuja alimentação recebeu a adição de kefir à dieta, também constataram que os animais do grupo controle e experimental apresentaram crescimento similar de peso corpóreo. Em contraposição, Aboderin & Oyetayo (2006), ensaiando *Lactobacillus plantarum* em ratos, observaram que houve aumento

significativo de ganho de peso dos animais em comparação com o grupo controle.

O grupo D demonstrou o seu potencial de ganho de peso semelhante aos grupos C, LP, LC e LP+D, diferindo do grupo LC+D, apresentando um ganho de peso superior a este nas cinco primeiras semanas. Assim, uma vez que o grupo D não diferiu do grupo LC, mas diferiu de LC+D, sugere-se que a adição do leite fermentado cultivado com *Lactobacillus casei* Shirota e o antiinflamatório indometacina à dieta dos animais possa ter interagido de tal forma que resultou em diferença estatística significativa em relação ao grupo D e ao grupo C.

O grupo LC+D apenas não diferiu dos grupos LP e LC. Deste modo, pode-se supor que o comportamento de ganho de peso semanal do grupo LC+D assemelha-se ao dos grupos LP e LC, que receberam os leites fermentados. Os grupos LP e LC diferiram significativamente unicamente do grupo LP+D. Mais uma vez pode-se enfatizar a existência de interação entre o leite fermentado cultivado com *Lactobacillus paracasei* e o antiinflamatório em questão, já que os grupos LP e LC não diferiram em relação ao ganho de peso semanal dos grupos D e C. Em se tratando do grupo LP+D, este apenas não diferiu estatisticamente do grupo D, apresentando um comportamento de ganho de peso conforme este último.

Em relação ao ganho de peso dos animais pela diferença entre o peso inicial e final do experimento, demonstra-se nos Gráficos 2 e na Tabela 1 que os grupos LP+D, LC+D, LC e C não diferiram estatisticamente em

seus resultados. O único grupo que diferiu do controle foi o LP. Em relação ao grupo D, este não apresentou diferença estatística ao ser comparado aos grupos C e LP,

mas diferiu dos demais grupos que tiveram leite fermentado adicionado à sua alimentação (LP+D, LC+D, LC).

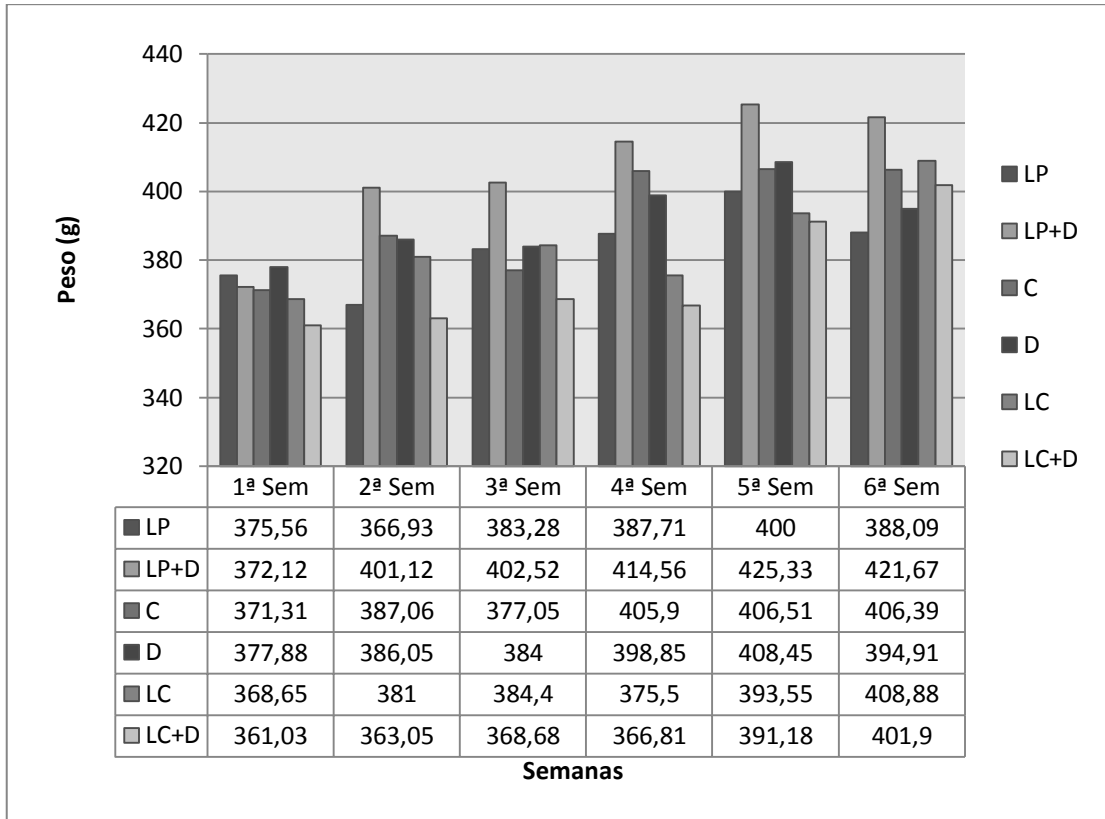


Gráfico 1 Ganho de peso semanal dos grupos experimentais. Os valores estão expressos em média. Os grupos seguidos de letras distintas, entre parênteses, diferem entre si (teste não-paramétrico de Friedman, $p < 0,05$): LP (acde); LP+D (b); C (acd); D (abc); LC (acde); LC+D (e).

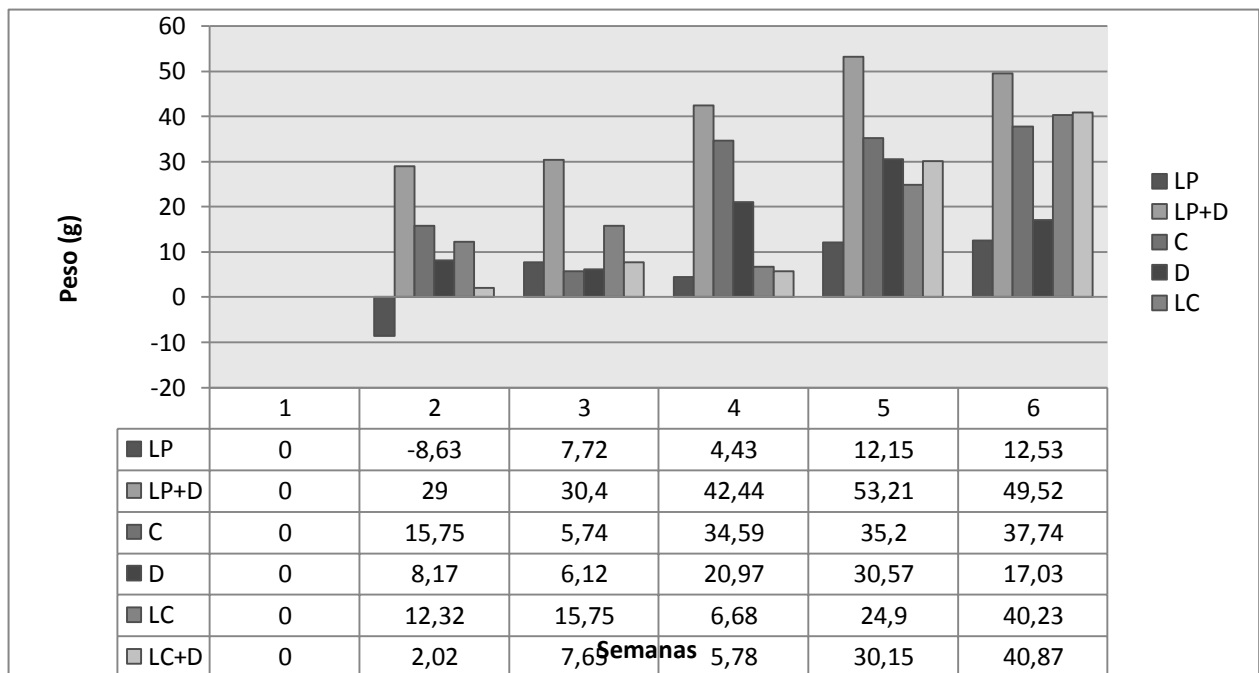


Gráfico 2 Diferença entre o peso inicial e final dos grupos experimentais durante as seis semanas.

Tabela 1 Relação entre ganho de peso final em gramas e porcentagem de ganho de peso dos grupos experimentais

Grupo	Ganho de peso	Ganho de peso (%)
LP+D (cd)	49,52g	13,32%
LC+D (cd)	40,87g	11,32%
LC (cd)	40,23g	10,91%
C (bd)	37,74g	9,45%
D (ab)	17,03g	4,51%
LP (a)	12,53g	3,34%

Os valores estão expressos em média. Os grupos seguidos de letras distintas, entre parênteses, diferem entre si (teste não-paramétrico de Kruskal-wallis, seguido de Wilcoxon, $p < 0,05$).

Os grupos experimentais que receberam diariamente leite fermentado comportaram-se de maneira semelhante ao grupo controle, com exceção do grupo LP, onde se constatou um déficit de ganho de peso corpóreo em comparação ao grupo C. Estes resultados se contrapõem aos obtidos por Dock et al. (2004), onde observaram em seus ensaios que o grupo experimental de ratos que teve sua alimentação adicionada de probióticos resultou em um incremento de peso final superior ao grupo controle.

O grupo D também apresentou déficit de ganho de peso corpóreo em relação ao grupo controle. Uma vez que a droga indometacina utilizada no experimento é um antiinflamatório não-esteroidal (AINE) com ação predominante inibidora da COX-1, cujos efeitos adversos destacados são os gastrintestinais, principalmente os de estômago e duodeno e em menor frequência os de intestino delgado e cólons, principalmente com um uso contínuo e prolongado do fármaco (RANG et al, 2004; BRICKS & SILVA, 2005), a ação da droga pode ter dificultado a absorção de alguns nutrientes pelo trato digestivo, resultando em um peso corpóreo deste grupo de animais inferior ao obtido no grupo controle.

Os maiores valores de ganho de peso final dos grupos experimentais foram de três (LP+D, LC+D, LC) dos quatro grupos que receberam adição de leite fermentado à sua dieta e estes apresentaram um incremento de peso final médio estatisticamente superior ao grupo D. Isto pode estar relacionado com as características nutritivas dos alimentos fermentados, uma vez que os seus principais constituintes estão parcialmente pré-digeridos devido ao processo fermentativo,

aumentando desta forma a disponibilidade de aminoácidos e carboidratos simples. Além disso, as vitaminas K, as do complexo B e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) também são produtos finais da fermentação. Os principais AGCC resultantes são o acetato, o propionato e o butirato. O acetato aumenta o efeito do butirato e do propionato no estímulo da absorção de cálcio e magnésio e outros cátions no cólon; tem sido demonstrado que o propionato aumenta a contração muscular do cólon, contribuindo para a promoção da laxação e alívio da constipação; o butirato está relacionado com a manutenção da integridade da mucosa e sua infusão conduz a uma rápida remissão de colite ulcerativa distal. A absorção de minerais e vitaminas é favorecida pela promoção de um ambiente ácido resultante da produção de ácido láctico (FERREIRA, 2003; CHAGOYÁN et al., 2005; SAAD, 2006; ZHAO et al., 2008).

A ingestão de leite fermentado cultivado com *Lactobacillus paracasei* resultou em uma menor indução de ganho de peso do grupo experimental LP em relação aos demais grupos e ao controle. Esse resultado é importante porque se trata de um alimento nutritivo devido ao processo fermentativo e ao mesmo tempo induz a perda de peso, como observado ao compará-lo ao grupo controle.

Peso dos órgãos

O peso dos órgãos está diretamente relacionado com a atividade metabólica exercida por eles bem como com o peso corpóreo do animal.

Os resultados obtidos dos pesos dos órgãos dos grupos experimentais estão representados na Tabela 2.

Tabela 2 Estimativa do peso dos órgãos dos seis grupos experimentais: rim direito, rim esquerdo, baço e fígado.

Grupos	Rim D	Rim E	Baço	Fígado
LP	1,338 ± 0,098 a	1,293 ± 0,094 a	0,592 ± 0,144 b	10,717 ± 0,908 a
LP+D	1,449 ± 0,121 a	1,314 ± 0,141 a	0,835 ± 0,112 a	10,702±0,940 ab
C	1,477 ± 0,088 a	1,393 ± 0,028 a	0,853 ± 0,087 a	11,153 ± 0,77 b
D	1,328 ± 0,140 a	1,346 ± 0,105 a	0,802 ± 0,077 a	12,912 ± 0,430 a
LC	1,346 ± 0,061 a	1,325 ± 0,067 a	0,845 ± 0,085 a	11,759±0,570 ab
LC+D	1,309 ± 0,251 a	1,299 ± 0,215 a	0,802 ± 0,095 a	10,588 ± 2,099 a

Os valores estão expressos em média ± desvio padrão. Médias seguidas de letras distintas na coluna diferem entre si (ANOVA, seguida de Tukey, $p < 0,05$).

Não foram encontrados na literatura consultada trabalhos que correlacionassem o peso dos órgãos em animais que tiveram suas dietas acrescidas de leite fermentado para fins de comparação.

A avaliação do peso dos rins direito e esquerdo dos seis grupos de animais não demonstrou diferença significativa ($p < 0,05$), o que contribui para sugerir uma função renal sem alterações, independente da dieta submetida.

Em relação ao peso do baço, o grupo LP apresentou diferença estatística significativa em relação aos demais grupos. Pode-se admitir que esta diferença esteja relacionada com o menor peso corpóreo apresentado por este grupo em relação aos demais, uma vez que o mesmo possuiu um menor incremento de ganho de peso, seguido por uma menor média final de peso corpóreo.

Analisando-se o peso do fígado, os grupos LP, D e LC+D diferiram significativamente do grupo controle (C). Os demais grupos não diferiram estatisticamente entre si de forma significativa. O grupo D apresentou um peso de fígado superior ao grupo controle, o que pode sugerir uma maior atividade metabólica deste órgão devido à presença do anti-inflamatório indometacina, que, sofrendo biotransformação hepática por desmetilação, acetilação e conjugação (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2003), poderia induzir um aumento do retículo endoplasmático liso de células hepáticas. Já LP e LC+D demonstraram pesos inferiores ao grupo C, porém o peso do fígado não diferiu entre todos àqueles que receberam leite fermentado adicionado à sua alimentação.

CONCLUSÃO

A adição dos leites fermentados e da droga indometacina à dieta dos grupos experimentais (LP, LC e D) não influenciou no ganho de peso semanal dos animais. Os

grupos droga-leite (LP+D e LC+D) apresentaram diferenças estatísticas em relação aos grupos C e D, sugerindo haver interação droga-nutriente. Os animais que receberam leite fermentado comportaram-se de forma semelhante ao grupo controle em relação à diferença entre os pesos inicial e final dos grupos experimentais, com exceção do grupo LP, cujo ganho de peso corpóreo demonstrou-se inferior, sugerindo-se que esta redução de peso possa estar relacionada com a administração do *Lactobacillus paracasei* na dieta dos animais. O grupo D também apresentou déficit de ganho de peso corpóreo em relação ao grupo controle. Não houve alteração nos pesos dos rins. Apenas o baço do grupo LP apresentou diferença em relação aos demais grupos. O grupo D apresentou peso de fígado superior ao grupo controle; já LP e LC+D demonstraram pesos inferiores ao grupo C.

REFERÊNCIAS

- Aboderin, F.I.; Oyetayo, V.O. Haematological Studies of Rats Fed Different Doses of Probiotic, *Lactobacillus plantarum*, Isolated from Fermenting Corn Slurry. **Pak. J. Nutr.**, v.5, n.2, p.102-105, 2006.
- Adam, A. C.; Teixeira, M. R.; Polaina, J. Lactose: The Milk Sugar from a Biotechnological Perspective. **Crit Rev Food Sci Nutr.**, v.44, p.553–557, 2004
- Antunes et al. Desenvolvimento de buttermilk. **Ciênc. Tecnol. Alim.** Campinas, v. 27, n.1, p. 83-90, 2007.
- American public health association. **Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods**. 15 ed. Washington: Editora APHA Press, 1994.
- Brasil, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria n.71. **Regulamento técnico de**

- identidade e qualidade de bebidas lácteas.** São Paulo, Diário Oficial da União, São Paulo, 23 de setembro de 2004.
- Bricks, L. F.; Silva, C.A.A. Toxicidade dos anti-inflamatórios não-hormonais. **Ped.** São Paulo, v.27, n.3, p.181-193, 2005.
- Cao, Y. C.; Fernández, A. F. Probióticos y reflexión necesaria. **Rev. cuba. med. gen. integr.**, v. 21, p.3-4, 2005.
- Chagoyán, O. C. T.; Maldonado, J.; Gil, A. Aetiology of inflammatory bowel disease (IBD): Role of intestinal microbiota and gut-associated lymphoid tissue immune response. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.24, n.3, p. 339-352, 2005.
- Charalambous, D.; Farmer, C.; O'Brien, P. E. Sulindac and indomethacin inhibit formation of aberrant crypt foci in the colons of dimethyl hydrazine treated rats. **J Gastroenterol. Hepatol.**, v. 11, n.1, p. 88-92, 1996.
- Dock, D. B. et al. Probiotics Enhance Recovery From Malnutrition and Lessen Colonic Mucosal Atrophy After Short-term Fasting in Rats. **Nutr.**, v. 20, n.5, p. 473-476, 2004.
- Donkora, O. N. et al. Proteolytic activity of dairy lactic acid bacteria and probiotics as determinant of growth and in vitro angiotensin-converting enzyme inhibitory activity in fermented milk. **Dairy Sci. Technol.**, v. 86, p. 21-38, 2007.
- Ferreira, C. L. L. F. Prebióticos e probióticos: atualização e prospecção. Viscosa: Universidade Federal de Viçosa, p.35-54, 2003.
- Gassull, M. A. Review article: The intestinal lumen as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. **Aliment Pharmacol Ther.**, v. 24, n.3, p.90-95, 2006.
- Korolkovas, A.; França, F. F. A.C. **Dicionário Terapêutico Guanabara.** ed. 2003/2004. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- Kuwabara, Y. et al. Antihypertensive Effect of the Milk Fermented by Culturing with Various Lactic Acid Bacteria and a Yeast. **J. Ferment. Bioeng.**, v.80, n.3, p.294-295, 1995.
- Leite, A.Z.A et al. Effect of a selective nonsteroidal anti-inflammatory inhibitor of cyclooxygenase-2 on the small bowel of rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.37, p. 333-336, 2004.
- Levy, A.S.A. et al. 6-Shogaol reduced chronic inflammatory response in the knees of rats treated with complete Freund's adjuvant. **BMC Pharmacol.**, v. 6, n.12, 2006.
- Lower, C. E.; Parkes, G. C.; Sanderson, J. D. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. **Aliment Pharmacol Ther.**, v.27, p.93-103, 2008.
- Meydani, S. N.; HA, W. Immunologic effects of yogurt. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.71, p.861-872, 2000.
- Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; MOORE, P. K. **Farmacologia.** 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 904p.
- R Development Core Team. **R: A language and environment for statistical computing.** R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Áustria.2005. Disponível em: <<http://www.Rproject.org>>. Acesso em: 16 de abril 2009.
- Saad, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** São Paulo, v.42, n.1, p. 1-16, 2006.
- Seppo, L. et al. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.77, p. 326–330, 2003.
- Suvarna, V.C.; Body, V.U. Probiotics in human health: A current assessment, **Curr Scien**, v.88, n.11, 2005.
- Uchida, M.; Kurakazu, K. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* OLL2716 exerts gastroprotective action against acute gastric lesion and antral ulcer in rats. **J. Pharmacol. Sci.**, v.96, p.84-90, 2004.
- Urdaneta, E. et al. Intestinal beneficial effects of kefir-supplemented diet in rats. **Nutr Res**, v.27, p.653-658, 2007.