

**MICROBIOTA INTESTINAL E MODULAÇÃO PREBIÓTICA E PROBIÓTICA
NA DOENÇA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA**Larissa de Oliveira Magalhães¹, Júlia Roberta Messias¹, Claudia Cristina Alves²**RESUMO**

O presente trabalho de revisão tem como objetivo investigar a interação entre a microbiota intestinal e as doenças hepáticas não-alcoólicas, explorando os mecanismos relacionados à patogênese e avaliar o potencial terapêutico da modulação da microbiota como estratégia para o tratamento e prevenção das doenças hepáticas. A relação entre a microbiota intestinal e as doenças hepáticas apresenta interações que impactam significativamente a saúde do fígado. É fundamental a compreensão desse eixo intestino-fígado para elucidar o desenvolvimento e progressão das condições hepáticas, desde a esteatose hepática até o carcinoma hepatocelular. A disbiose intestinal, caracterizada pelo desequilíbrio na composição da microbiota, surge como fator desencadeante da patogênese das doenças hepáticas. A alteração na permeabilidade intestinal e a translocação de microrganismos e seus produtos para o fígado desencadeiam respostas inflamatórias que contribuem para a progressão das doenças hepáticas. Diante desse cenário, estratégias terapêuticas destinadas à modulação da microbiota intestinal surgem como abordagem promissora no tratamento e prevenção das doenças hepáticas. O uso de probióticos e prebióticos mostra-se eficaz na promoção de um ambiente intestinal saudável, reduzindo a inflamação, restaurando a integridade da barreira intestinal e melhorando o metabolismo lipídico. No entanto, apesar dos avanços significativos, ainda há lacunas a serem preenchidas. São necessárias mais pesquisas clínicas para avaliar a eficácia e segurança dessas intervenções terapêuticas, bem como compreender melhor a associação causal entre as alterações na microbiota e o desenvolvimento das doenças hepáticas. Em resumo, a interação entre a microbiota intestinal e o fígado desempenha um papel central nas doenças hepáticas.

Palavras-chave: Doença hepática gordurosa não alcoólica. Microbiota intestinal. Prebióticos. Probióticos.

ABSTRACT

Gut microbiota and prebiotic and probiotic modulation in non-alcoholic fatty liver disease

The objective was to investigate the interaction between gut microbiota and non-alcoholic liver diseases, exploring the mechanisms related to pathogenesis and assessing the therapeutic potential of microbiota modulation as a strategy for the treatment and prevention of liver diseases. The relationship between gut microbiota and liver diseases involves interactions that significantly impact liver health. Understanding this gut-liver axis is crucial for elucidating the development and progression of liver conditions, from hepatic steatosis to hepatocellular carcinoma. Intestinal dysbiosis, characterized by an imbalance in the composition of the microbiota, emerges as a triggering factor in the pathogenesis of liver diseases. Alterations in intestinal permeability and the translocation of microorganisms and their products to the liver trigger inflammatory responses that contribute to the progression of liver diseases. Given this aspects, therapeutic strategies aimed at modulating the gut microbiota emerge as a promising approach for the treatment and prevention of liver diseases. The use of probiotics and prebiotics has proven effective in promoting a healthy intestinal environment, reducing inflammation, restoring intestinal barrier integrity, and improving lipid metabolism. However, despite significant advances, gaps remain to be filled. More clinical research is needed to evaluate the efficacy and safety of these therapeutic interventions, as well as to better understand the causal association between microbiota alterations and the development of liver diseases. In summary, the interaction between gut microbiota and the liver plays a central role in liver diseases.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease. Intestinal microbiota. Prebiotics. Probiotics.

1 - Nutricionista, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Santos, São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO

Doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é a forma mais comum da doença hepática, caracterizada pelo acúmulo de lipídios nos hepatócitos, excedendo 5% do peso do fígado.

Pode ser diagnosticada por meio de exames de rotina de imagem ou laboratoriais. A prevalência está associada ao excesso de peso, obesidade, diabetes mellitus tipo 2, inatividade física, consumo excessivo de álcool, dislipidemia, medicamentos e outros fatores de risco metabólicos (Dash e colaboradores, 2016).

O aumento prolongado de gordura no fígado pode ocasionar inflamações capazes de progredir para casos mais graves, como a esteatohepatite não-alcoólica (EHNA), cirrose hepática e até o câncer hepático.

A EHNA resulta de um grau maior de inflamação e fibrogênese, seu diagnóstico é feito por biópsia, é mais prevalente em pacientes com doenças metabólicas.

Pode evoluir para cirrose em aproximadamente 20% dos casos, além disso, pacientes com EHNA desenvolvem a patogênese para câncer hepatocelular (CHC) em taxas maiores que a população em geral. É muito importante ter um diagnóstico precoce, para direcionar melhor o tratamento, e para isto é importante incluir a mudança do estilo de vida (Sheka e colaboradores, 2020).

A cirrose é uma doença hepática crônica, ocasionada por vários fatores metabólicos, como a obesidade, EHNA, consumo excessivo de álcool e doenças autoimunes.

É um fator de risco para o surgimento do CHC, caracterizada por alterações fibróticas, no qual após um período prolongado de inflamação, ocorre a substituição do parênquima hepático saudável por um tecido fibrótico causando disfunção hepática (Ginès e colaboradores, 2021).

Por estar em evidência no ranking mundial por mortes de câncer, o CHC necessita de diagnóstico precoce para obter o melhor resultado do tratamento. É uma neoplasia maligna primária advinda de uma mutação gênica dos hepatócitos, além das causas associadas que não diferem das que já foram citadas, como a NASH, cirrose, tabagismo, obesidade, diabetes mellitus, sobrecarga de ferro e o vírus da hepatite B e C (Siegel, Miller e Jemal, 2019).

Por causar milhares de mortes por todo mundo, o diagnóstico é essencial para começar o tratamento precocemente, baseado na citologia ou histologia (Yang e colaboradores, 2019).

O tratamento do CHC depende de alguns precedentes, como as características do tumor, gravidade da disfunção hepática, comorbidades e a disponibilidade de recursos.

Em estágio inicial pode ser tratado curativamente por ablação local (destruição do tumor sem removê-lo), ressecção cirúrgica, transplante de fígado, quimioembolização transarterial (Yang e colaboradores, 2019), radioembolização transarterial, juntamente com tratamento farmacológico (Kudo e colaboradores, 2019).

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de investigar o conhecimento atual sobre como a microbiota intestinal se relaciona com doenças hepáticas não-alcoólicas, abordando a conexão conhecida como eixo microbiota-intestino-fígado, assim como identificar possíveis estratégias nutricionais coadjuvantes para o tratamento e prevenção das doenças hepáticas.

A pesquisa foi realizada na base de dados científica PubMed, escolhida pela sua abrangência e relevância na área da saúde e ciências biológicas.

As estratégias de pesquisa envolveram o uso de palavras-chave e combinações de termos de busca, no idioma inglês, relevantes como: "Microbiota intestinal e doenças hepáticas", "Eixo intestino-fígado", "Microbiota intestinal e fígado", "Microbiota intestinal e doença hepática não alcoólica", "Doença hepática não-alcoólica e Probióticos", "Doença hepática não-alcoólica e Probióticos".

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Composição da microbiota intestinal e disbiose

A microbiota intestinal é ocupada por milhares de microrganismos como bactérias, vírus, fungos, arqueas, que relacionam entre si e com o hospedeiro humano (Chen, Zhou e Wang, 2021).

A homeostase intestinal é essencial para a saúde e proteção contra patógenos e o

equilíbrio da microbiota atua no sistema imunológico, onde estabelece uma ligação simbiótica com o hospedeiro (Anand, Zarrinpar e Loomba, 2016; Mouzaki e Loomba, 2019).

O microbioma intestinal desempenha papel crucial em quase todas as atividades fisiológicas humanas e é um fator chave na manutenção da homeostase.

Tem papel fundamental no bom funcionamento do organismo, sendo responsável por diversas funções que contribuem para a saúde do corpo como um todo. Em um estado saudável, a microbiota intestinal possui inúmeras funções positivas, como funções metabólicas, estruturais, protetoras e neurológicas (Dixit e colaboradores, 2021).

As diversas espécies presentes no intestino podem influenciar o metabolismo, como a fermentação de polissacarídeos da dieta, regulação da produção de ácidos biliares, fornecendo proteção contra patógenos e muitos outros (Guohong-Liu, Qingxi-Zhao e Hongyun-Wei, 2019).

Gomaa (2020) descreveu várias funções da microbiota intestinal, como seu efeito no crescimento e desenvolvimento ósseo; o papel protetor que impede a invasão de microrganismos patogênicos; o fato de metabolizar elementos dietéticos em componentes alimentares bioativos; a síntese de vitaminas e a síntese de ácidos biliares, colesterol e ácidos graxos conjugados.

A composição da microbiota intestinal varia de acordo com o indivíduo, e é influenciada por fatores externos e internos, como hábitos alimentares, composição da microbiota materna, fatores fisiológicos, terapias medicamentosas, pH intestinal e idade (Borrelli e colaboradores, 2018).

A diversidade na composição da microbiota e sua variação entre indivíduos dificulta a definição de uma composição exata desejada para um indivíduo saudável.

Entretanto, sabemos que determinadas alterações na microbiota intestinal podem ser prejudiciais, já que existe uma simbiose complexa entre o corpo humano e seu microbioma, cuja ruptura pode ter efeitos prejudiciais em ambos. Um microbioma em disbiose pode prejudicar a homeostase do hospedeiro devido ao seu papel na modulação imunológica, metabolismo e síntese de nutrientes (Dixit e colaboradores, 2021).

Em relação à sua composição, os filos bacterianos mais dominantes no intestino

humano são Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria, e os gêneros bacterianos mais registrados são Bacteroides, Clostridium, Peptococcus, Bifidobacterium, Eubacterium, Ruminococcus, Faecalibacterium e Peptostreptococcus (Gomaa, 2020).

Destes, sabe-se que os gêneros Bacteroidetes e Firmicutes constituem mais de 90% da população total (Adak e Khan, 2019).

Além disso, a microbiota intestinal compreende um conjunto de espécies microbianas, como Bacteroides, Eubacterium, Peptococcaceae, Bifidobacterium, Escherichia coli, Streptococci, Staphylococci, Lactobacillus, Clostridium perfringens), que habitam o trato gastrointestinal (Borrelli e colaboradores, 2018).

A permeabilidade intestinal é parte da barreira intestinal, quando em estado de equilíbrio possibilita a absorção de nutrientes e líquidos e evita a passagem de patógenos, microrganismos e toxinas (Portincasa e colaboradores, 2021).

Componentes da dieta podem interferir na barreira intestinal e no estado de doença essas substâncias apresentam efeitos como a disbiose (Khoshbin e Camilleri, 2020).

A disbiose geralmente resulta em aumento da permeabilidade intestinal e enfraquece a defesa associada ao muco, aumentando a suscetibilidade à doença, não apenas no ambiente local do intestino, mas também em órgãos distantes, particularmente o fígado (Ohtani e Hara, 2021).

Eixo microbiota-intestino-fígado

Sabe-se que o intestino e o fígado estão anatomicamente e fisiologicamente conectados, criando o chamado “eixo intestino-fígado”. O fígado é exposto aos componentes do intestino através da veia porta. Essa ligação permite a transferência dos nutrientes e metabólitos do intestino para o fígado, que, posteriormente, irão retornar para o intestino através do ducto biliar.

Quando ocorre a disbiose intestinal, há aumento da permeabilidade intestinal, levando à translocação de microrganismos e produtos microbianos para o fígado, que são reconhecidos por receptores imunológicos em células hepáticas. Isto iniciará e manterá cascatas inflamatórias, podendo levar, em último caso, a danos hepáticos característicos da progressão gradual da fibrose, e progredir de cirrose para câncer hepatocelular (Tripathi e

colaboradores, 2018; Plaza-Díaz e colaboradores, 2020).

Acredita-se que o desenvolvimento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, que também pode evoluir para um CHC, é contribuído pelas modificações na microbiota intestinal. Algumas investigações relatam que pacientes com doenças hepáticas gordurosas não alcoólicas apresentam na composição intestinal baixos níveis de Firmicutes e Bacteroidetes, e aumento *Escherichia coli* e *Enterococcus faecalis* (Gomaa, 2020). O eixo intestino-fígado medeia a transferência de citolisina, a toxina de *Enterococcus faecalis*, que causa danos ao fígado (Ohtani e Hara, 2021).

A ligação entero-hepática mantém o fígado exposto a fatores derivados do intestino continuamente. O fígado se comunica com o intestino liberando ácidos biliares e outros mediadores bioativos no trato biliar e na circulação sistêmica (Tripathi e colaboradores, 2018).

Os ácidos biliares (ABs) são parte integrante do eixo intestino-fígado. Eles são divididos em ácidos biliares primários e secundários. Os ABs primários são sintetizados a partir do colesterol nos hepatócitos, e secretados no intestino delgado para facilitar a absorção e digestão de vitaminas e lipídios.

Os ABs secundários são formados a partir das bactérias intestinais que modificam as estruturas dos ABs primários, dando origem aos secundários.

Por isso, o tipo de AB secundário formado depende da composição da microbiota intestinal em questão, sendo que alguns ABs secundários são significativamente associados a patologias hepáticas (Shen e colaboradores, 2022).

Uma superabundância de ABs pode causar danos ao DNA dos hepatócitos, que resultam em alteração de genes supressores de tumor e oncogenes e propiciam a carcinogênese (Zhang, Yang e Ericsson, 2020).

Ma e colaboradores (2018) demonstraram como a modificação dos ácidos biliares está ligada com a progressão do câncer de fígado em camundongos.

No modelo experimental, os animais com carcinogênese hepática que tiveram sua microbiota intestinal removida pelo uso de antibióticos (ABX) conseguiram amenizar o desenvolvimento tumoral no fígado, comparado aos que não tiveram uso de ABX.

Isso se explica pelo fato dos animais com uso de ABX terem produzido mais células T natural killer (NKT), que mediam a inibição do crescimento tumoral no fígado.

Em síntese, Ma e colaboradores (2018) demonstraram que o acúmulo de células hepáticas NKT CXCR6+ está diretamente ligado ao aumento da resposta antitumoral nas células hepáticas.

Esse acúmulo acontece devido ao aumento de ácidos biliares primários no fígado, que são responsáveis por uma maior expressão de CXCL16, quimiocina ligante de CXCR6+. Além disso, o esgotamento de bactérias intestinais comensais inibiu o crescimento de tumores hepáticos em vários modelos de camundongos.

Relação da microbiota com doenças hepáticas

O fígado é exposto a muitos agentes que se originam no intestino, a veia porta interliga essa relação, visto que ela conduz as comunicações anatômicas e funcionais entre o intestino e o fígado (Brandl, Kumar e Eckmann, 2017).

Consecutivamente, estes compostos entram no ducto biliar e voltam ao intestino do fígado, essa integração permite que o fígado permaneça exposto a fatores advindos do intestino (Ohtani e Hara, 2021).

Cerca de 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos no intestino, através do transportador apical de ácidos biliares dependente de sódio, e esse ciclo entero-hepático decorre por volta de 6 vezes ao dia em seres humanos (Li, Jianhua e Xiaosong, 2022).

A microbiota pode influenciar na progressão da doença hepática, e à medida que a permeabilidade intestinal aumenta facilita o acesso de metabólitos, bactérias e produtos bacterianos para o fígado através da veia porta, resultando em endotoxina (Said, Ahad e Said, 2022).

Na disbiose, a homeostase é extinta, logo a entrada de Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) como lipopolissacarídeo (LPS) e ácido lipoteicoico (LTA) advindos da veia porta, fora do intestino, onde há relação com o hospedeiro, está vinculada com a ativação do sistema imune inato através do reconhecimento de padrões de receptores (Toll like receptores, TLRs 4, 5 e 9) encontrados nas células do fígado (hepatócitos, células estreladas) e macrófagos habitantes no

fígado (células de Kupffer) (Yu e Schwabe, 2017).

A ativação da resposta imunológica é efeito da expressão de citocinas e quimiocinas e no recrutamento de células inflamatórias do fígado, além da ativação estrelada hepática que sucede em inflamação progressiva do fígado, fibrose e câncer hepatocelular (Schwabe, Greten, 2020).

A endotoxemia viabiliza a inflamação crônica no intestino, fígado, tecido adiposo e vasos sanguíneos, por meio da ativação de citocinas e vias mediadas por células, de modo que, amplia o risco de complicações metabólicas, como aterosclerose, doença hepática não gordurosa, diabetes (Marchesi e colaboradores, 2015; Tilg e colaboradores, 2019).

Carpino e colaboradores (2019) demonstraram que pacientes com DHGNA e EHNA manifestaram níveis mais altos de endotoxemia LPS na circulação periférica e no fígado em contraste com os indivíduos controles.

A composição da microbiota pode variar entre os estágios da DHGNA, de forma que o microbioma dos pacientes com DHGNA é diferente dos indivíduos saudáveis.

Em relação ao nível de filo, há aumento de Proteobacteria e Firmicutes, e redução da quantidade de Bacteroidetes (Shen e colaboradores, 2017; Aron-Wisniewsky e colaboradores, 2020; Astbury e colaboradores, 2020; Lanthier e colaboradores, 2021).

Em meta-análise a respeito das alterações do microbioma em indivíduos com DHGNA foi observado padrão de composição próprio da microbiota fecal, formado pelo aumento de Escherichia, Prevotella e Streptococcus e redução de Coprococcus, Faecalibacterium e Ruminococcus.

Além disso, o estudo demonstrou que o índice de corporal (IMC) é capaz de modificar a abundância de Faecalibacterium e Prevotella em pessoas com DHGNA em relação aos controles saudáveis. Tais alterações podem ser sinais da progressão da inflamação sistêmica, logo, sinais de aumento da doença (Li e colaboradores, 2021).

Em paciente com CHC há crescimento de Enterobacteriaceae e Bacteroidetes, e redução de Firmicutes, visto que, a infecção causada pelo CHC atrai a elevação de LPS, influenciando a translocação bacteriana e a inflamação no período de progressão da doença.

Durante o tratamento combinado de ribavirina e interferon aumenta os ácidos biliares, que possuem um efeito benéfico na microbiota (Sehgal, Bedi e Trehanpati, 2020).

Em relação as doenças hepáticas autoimunes, hepatite autoimune, colangite esclerosante primária e colangite biliar primária, o estudo de Liwinski, Heinemann e Schramm (2022) associaram as variações na composição da microbiota e as ativações anormais do sistema imune provocadas por manifestações do microbioma, através do eixo intestino-fígado.

Em indivíduos com hepatite autoimune, há diminuição de espécies anaeróbicas, como Faecalibacterium prausnitzii e progressão do gênero Veillonella (Wei e colaboradores, 2019; Liwinski e colaboradores, 2020), além do crescimento de Streptococcus e Lactobacillus e relação entre a redução significativa de Bifidobacterium e ausência da remissão da inflamação hepática (Liwinski e colaboradores, 2020).

A insuficiência hepática aguda ou crônica envolve inflamações e anormalidades imunológicas por meio de disfunções das imunidades inatas e adaptativas, além da translocação bacteriana através do aumento da permeabilidade da barreira intestinal (Zhang e colaboradores, 2018).

Em um estudo, pacientes com insuficiência hepática apresentaram redução de espécies metagenômicas em relação a vários estágios da cirrose, enquanto, os pacientes com cirrose compensada manifestaram maior riqueza microbiana.

Além disso, os indivíduos com insuficiência hepática, expressaram aumento na riqueza de Enterococcus e Peptostreptococcus e redução de Firmicutes e Roseburia. Os pacientes com cirrose exibiram aumento nos gêneros Bacteroides, Enterococcus e Streptococcus, já os controles saudáveis apresentaram enriquecimento das bactérias autóctones benéficas, como Eubacterium, Faecalibacterium e Ruminococcus (Solé e colaboradores, 2021).

Dessa forma, a associação causal efetiva entre as mudanças na microbiota intestinal nas diversas doenças hepáticas ainda permanece incerta, visto que, as alterações podem auxiliar no desenvolvimento das doenças ou surgirem como manejos em virtude das mudanças fisiológicas (Stojic, Kukla e Grgurevic, 2023).

Prebióticos e probióticos como estratégia para prevenir ou tratar doenças hepáticas não-alcoólicas

A modulação da microbiota intestinal é uma possível opção de tratamento e os probióticos influenciam benéficamente a microbiota e a modulação de doenças hepáticas crônicas (Schwabe, Greten, 2020).

A utilização de antibióticos e a mudança na dieta pode afetar a estabilidade da microbiota, logo, é possível dizer que a alteração da microbiota intestinal é comum na progressão da doença hepática (Giannelli, 2014).

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (Hill e colaboradores, 2014).

Além disso, os probióticos podem modular a microbiota intestinal, promovendo um ambiente anti-inflamatório, com manutenção da integridade da barreira intestinal, evitando a translocação de bactérias e produção de endotoxinas (Malaguarnera, 2014).

A definição atual de prebiótico o define como “um substrato que é utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros conferindo benefício à saúde”. Um composto prebiótico deve conferir efeito fisiológico benéfico ao hospedeiro e esse efeito deve derivar, pelo menos em parte, da utilização do composto pelos micróbios residentes (Gibson e colaboradores, 2017).

O prebiótico ciclodextrina, em estudo com modelos animais, foi capaz de diminuir o excesso de lipídios no fígado, além de reduzir a inflamação, restaurar a microbiota e barreira intestinal, logo torna-se uma possibilidade promissora para o tratamento da DHGNA (Ren e colaboradores, 2022).

Adultos obesos com DHGNA receberam probióticos (n=32) e placebo (n=38), ambos por 12 semanas. A mistura probiótica com 6 cepas contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Pediococcus pentosaceus*, *Bifidobacterium lactis* e *Bifidobacterium breve*. Foi observado redução da gordura intra-hepática, triglicerídeos plasmáticos e gordura corporal após o tratamento com probióticos em relação ao grupo placebo (Ahn e colaboradores, 2019).

Behrouz e colaboradores (2020) avaliaram os efeitos clínicos da suplementação de probióticos e prebióticos em parâmetros metabólicos, enzimas hepáticas e inflamação de indivíduos com DHGNA. Os participantes foram divididos em três grupos e durante 3 meses foi administrado para o grupo A, capsulas de probióticos e placebo de prebiótico; para o grupo B, prebiótico em pó e placebo de probiótico; e para grupo C, placebo de probiótico e placebo de prebiótico.

Vale ressaltar que todos os participantes do estudo seguiram uma dieta para perda de peso e realizaram atividade física no período da pesquisa. Os resultados mostraram redução de medidas antropométricas nos três grupos e não houve diferenças significativas entre eles. A suplementação de probióticos favoreceu a redução de triglicerídeos, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), γ -glutamilttransferase (GGT) e fosfatase alcalina em relação ao grupo controle.

Além disso, a suplementação de prebióticos também foi eficaz, pois reduziu níveis plasmáticos de triglicerídeos, colesterol total, LDL, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e γ -glutamilttransferase (GGT) em comparação ao grupo controle. Ambas as suplementações não alteraram os níveis séricos de proteína C reativa (Behrouz e colaboradores, 2020).

Estudo piloto randomizado, controlado por placebo investigou o potencial terapêutico da suplementação de prebiótico para a EHNA. Participaram do estudo 14 pacientes com EHNA que receberam 8 g/dia de oligofrutose, por 3 meses para melhor adesão do suplemento, seguido de 16 g/dia por mais 6 meses; ou um grupo controle de placebo que recebeu maltodextrina.

Ambos os grupos permaneceram com consumo isocalórico. A avaliação do consumo alimentar ocorreu por meio de registros alimentares de 3 dias, sendo 1 dia de fim de semana e 2 dias da semana, registrados a cada 12 semanas.

Os resultados não mostraram alterações significativas de peso e composição corporal, no entanto, os indivíduos que receberam o prebiótico oligofrutose apresentaram melhora na esteatose hepática em relação ao placebo, ainda com melhora na composição da microbiota fecal com aumento

de Bifidobacterium e redução de Clostridium cluster I e XI (Bomhof e colaboradores, 2018).

Recentemente, Deng e colaboradores (2023) estudaram os efeitos da oferta da espécie probiótica Lactiplantibacillus plantarum LPJZ-658 na regulação do metabolismo de camundongos com EHNA.

Inicialmente, foi verificado que camundongos com EHNA apresentaram parâmetros metabólicos com elevação dos níveis séricos de triglicerídeos, colesterol total, colesterol LDL e glicerol, além da redução do colesterol HDL.

Porém, apesar da suplementação probiótica não ter elevado os níveis séricos de HDL, reduziu de forma significativa os níveis séricos de triglicerídeos, colesterol total, colesterol LDL e glicerol. Ainda, os autores observaram que o tratamento com L. plantarum LPJZ-658 foi capaz de atenuar os danos hepáticos, a fibrose e a inflamação dos camundongos, além de regular os níveis de ácidos biliares no soro e restaurar a microbiota intestinal (Liu e colaboradores, 2023).

Em outro estudo pacientes com DHGNA foram selecionados para investigar os efeitos dos probióticos na microbiota fecal, nas citocinas plasmáticas inflamatórias e na permeabilidade intestinal.

Os participantes foram randomizados para receber, por 6 meses, a suplementação em sachês de placebo ou probióticos multi-cepas, sendo que em cada sachê continha seis cepas entre Lactobacillus e Bifidobacterium.

Os participantes em uso dos probióticos apresentaram redução de espécies Proteobacteria e Streptococcus, e o grupo placebo houve aumento de bactérias patogênicas, como a Rothia mucilaginosa e Prevotella melaninogenica.

Além disso, no grupo de probióticos houve diminuição nos níveis de expressão gênica das citocinas inflamatórias interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Logo, a suplementação probiótica foi capaz de afetar benéficamente a microbiota intestinal, e modificou benéficamente a expressão de citocinas inflamatórias; contudo, não observaram mudanças positivas na permeabilidade intestinal, (Ayob e colaboradores, 2023).

Experimentalmente, ratos machos Sprague-Dawley (n=24) com DHGNA foram estudados com objetivo de investigar os efeitos dos probióticos na microbiota intestinal. Os animais foram divididos em 4 grupos: NC -

grupo controle com dieta normal; DH - grupo alimentado com dieta hiperlipídica; DH-P - grupo alimentado com dieta hiperlipídica e probiótico; HFD-A - grupo com dieta hiperlipídica e atorvastatina.

O medicamento atorvastatina é comprovado para a melhora da dislipidemia em pacientes com DHGNA. Após a intervenção, foi observado que os animais que receberam probióticos apresentaram efeito protetor contra a DHGNA, com menores lesões hepáticas e diminuição da disbiose da microbiota intestinal. Além disso, a atorvastatina e os probióticos foram capazes de reduzir significativamente os perfis lipídicos séricos e os níveis de ácidos biliares totais (Luo e colaboradores, 2021).

Probióticos e prebióticos podem ser benéficos na melhoria das enzimas hepáticas e do perfil lipídico em pacientes com DHGNA, porém, mais estudos são necessários sobre a eficácia, identificando quais cepas, dosagens, duração da abordagem terapêutica, segurança e mecanismos moleculares para com o uso desses suplementes em pacientes com DHGNA (Nagashimada e Honda, 2021).

CONCLUSÃO

O estudo da relação entre a microbiota intestinal e as doenças hepáticas revela complexa interação entre o intestino e o fígado, conhecida como eixo intestino-fígado.

Essa interconexão desempenha papel fundamental no desenvolvimento e progressão de condições como a DHGNA, EHNA e CHC.

A disbiose intestinal, caracterizada por alterações na composição e função da microbiota, desempenha papel crucial no desencadeamento de processos inflamatórios e fibrogênicos no fígado.

Através do aumento da permeabilidade intestinal e da translocação de microrganismos e seus produtos para o fígado, a disbiose contribui para a progressão das doenças hepáticas.

Além disso, é possível observar que a microbiota intestinal influencia diretamente a produção e modificação de ácidos biliares, os quais desempenham papel significativo na patogênese das doenças hepáticas, incluindo o CHC.

Alterações na microbiota intestinal podem resultar em desequilíbrios na produção de ácidos biliares, levando a danos ao DNA dos hepatócitos e favorecendo a carcinogênese.

Por outro lado, estratégias de modulação da microbiota intestinal, como o uso de prebióticos e probióticos, surgem como promissoras para o tratamento e prevenção das doenças hepáticas ao promover um ambiente intestinal mais saudável, ao reduzir a inflamação, restaurar a integridade da barreira intestinal e melhorar o metabolismo lipídico com diminuição da gordura hepática.

No entanto, apesar dos avanços significativos na compreensão da relação entre microbiota intestinal e doenças hepáticas, ainda é necessário elucidar a associação causal efetiva entre as alterações na microbiota e o desenvolvimento das doenças hepáticas.

Além disso, são necessários mais estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança das intervenções destinadas a modular a microbiota como terapia para as doenças hepáticas.

Em suma, são necessárias mais pesquisas para desenvolver abordagens terapêuticas nutricionais mais eficazes e personalizadas no cuidado das doenças hepáticas, visando melhorar a qualidade de vida e prognóstico dos pacientes com doenças hepáticas.

REFERÊNCIAS

- 1-Adak, A.; Khan, M.R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular And Molecular Life Sciences*. Vol. 76. 2019. p. 473-493.
- 2-Ahn, S.B.; Jun, D.; Kang, B.; Lim, J.H.; Lim, S.; Chung, M. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*. Vol. 9. 2019. p. 5688.
- 3-Anand, G.; Zarrinpar, A.; Loomba, R. Targeting Dysbiosis for the Treatment of Liver Disease. *Seminars In Liver Disease*. Vol. 36. 2016. p. 37-47.
- 4-Aron-Wisnewsky, J.; Vigliotti, C.; Witjes, J.; Le, P.; Holleboom, A.G.; Verheij, J.; Nieuwdorp, M.; Clément, K. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. Vol. 17. 2020. p. 279-297.
- 5-Astbury, S.; Atallah, E.; Vijay, A.; Aithal, G.P.; Grove, J.I.; Valdes, A.M. Lower gut microbiome diversity and higher abundance of proinflammatory genus *Collinsella* are associated with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *Gut Microbes*. Vol. 11. 2020. p. 569-580.
- 6-Ayob, N.; Nawawi, K.N.M.; Nor, M.H.M.; Ali, R.A.R.; Ahmad, H.F.; Oon, S.F.; Mokhtar, N.M. The Effects of Probiotics on Small Intestinal Microbiota Composition, Inflammatory Cytokines and Intestinal Permeability in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. Vol. 11. 2023. p. 640.
- 7-Behrouz, V.; Aryaeian, N.; Zahedi, M.J.; Jazayeri, S. Effects of probiotic and prebiotic supplementation on metabolic parameters, liver aminotransferases, and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Journal Of Food Science*. Vol. 85. 2020. p. 3611-3617.
- 8-Bomhof, M.R.; Parnell, J.A.; Ramay, H.R.; Crotty, P.; Rioux, K.P.; Probert, C.S.; Jayakumar, S.; Raman, M.; Reimer, R.A. Histological improvement of non-alcoholic steatohepatitis with a prebiotic: a pilot clinical trial. *European Journal of Nutrition*. Vol. 58. 2018. p. 1735-1745.
- 9-Borrelli, A.; Bonelli, P.; Tuccillo, F.M.; Goldfine, I.D.; Evans, J.L.; Buonaguro, F.M.; Mancini, A. Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: current and innovative therapeutic approaches. *Redox Biology*. Vol. 15. 2018. p. 467-479.
- 10-Brandl, K.; Kumar, V.; Eckmann, L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *American Journal Of Physiology-Gastrointestinal And Liver Physiology*. Vol. 312. 2017. p. 413-419.
- 11-Carpino, G.; Ben, M.D.; Pastori, D.; Carnevale, R.; Baratta, F.; Overi, D.; Francis, H.; Cardinale, V.; Onori, P.; Safarikia, S. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. *Hepatology*. Vol. 72. 2019. p. 470-485.
- 12-Chen, Y.; Zhou, J.; Wang, L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human

Disease. *Frontiers In Cellular And Infection Microbiology*. Vol. 11. 2021. p. 625913.

13-Dash, A.; Figler, R.A.; Sanyal, A.J.; Wamhoff, B.R. Drug-induced steatohepatitis. *Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology*. Vol. 13. 2016. p. 193-204.

14-Deng, L.; Liu, L.; Fu, T.; Li, C.; Jin, N.; Zhang, H.; Li, C.; Liu, Y.; Zhao, C. Genome Sequence and Evaluation of Safety and Probiotic Potential of *Lactiplantibacillus plantarum* LPJZ-658. *Microorganisms*. Vol. 11. 2023. p. 1620.

15-Dixit, K.; Chaudhari, D.; Dhotre, D.; Shouche, Y.; Saroj, S. Restoration of dysbiotic human gut microbiome for homeostasis. *Life Sciences*. Vol. 278. 2021. p. 119622.

16-Giannelli, V. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World Journal Of Gastroenterology*. Vol. 20. 2014.

17-Gibson, G.R.; Hutkins, R.; Sanders, M.E.; Prescott, S.L.; Reimer, R.A.; Salminen, S.J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K.S.; Cani, P.D. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. Vol. 14. 2017. p. 491-502.

18-Ginès, P.; Krag, A.; Abraldes, J.G.; Solà, E.; Fabrellas, N.; Kamath, P.S. Liver cirrhosis. *The Lancet*. Vol. 398. 2021. p. 1359-1376.

19-Gomaa, E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*. Vol. 113. 2020. p. 2019-2040.

20-Guohong-Liu; Qingxi-Zhao; Hongyun-Wei. Characteristics of intestinal bacteria with fatty liver diseases and cirrhosis. *Annals Of Hepatology*. Vol. 18. p. 796-803. 2019.

21-Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; Gibson, G.R.; Merenstein, D.J.; Pot, B.; Morelli, L.; Canani, R.B.; Flint, H.J.; Salminen, S. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic.

Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. Vol. 11. 2014. p. 506-514.

22-Khoshbin, K.; Camilleri, M. Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease. *American Journal Of Physiology-Gastrointestinal And Liver Physiology*. Vol. 319. 2020. p. 589-608.

23-Kudo, M.; Finn, R.S.; Qin, S.; Han, K.; Ikeda, K.; Piscaglia, F.; Baron, A.; Park, J.; Han, G.; Jassem, J. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. Vol. 391. 2018. p. 1163-1173.

24-Lanthier, N.; Rodriguez, J.; Nachit, M.; Hiel, S.; Trefois, P.; Neyrinck, A.M.; Cani, P.D.; Bindels, L.B.; Thissen, J.; Delzenne, N.M. Microbiota analysis and transient elastography reveal new extra-hepatic components of liver steatosis and fibrosis in obese patients. *Scientific Reports*. Vol. 11. 2021. p. 6123.

25-Li, F.; Ye, J.; Shao, C.; Zhong, B. Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids In Health And Disease*. Vol. 20. 2021. p. 22.

26-Li, K.; Liu, J.; Qin, X. Research progress of gut microbiota in hepatocellular carcinoma. *Journal Of Clinical Laboratory Analysis*. Vol. 36. 2022. p. e24512.

27-Liu, L.; Deng, L.; Wei, W.; Li, C.; Lu, Y.; Bai, J.; Li, L.; Zhang, H.; Jin, N.; Li, C. *Lactiplantibacillus plantarum* LPJZ-658 Improves Non-Alcoholic Steatohepatitis by Modulating Bile Acid Metabolism and Gut Microbiota in Mice. *International Journal Of Molecular Sciences*. Vol. 24. 2023. p. 13997.

28-Liowski, T.; Casar, C.; Ruehlmann, M.C.; Bang, C.; Sebode, M.; Hohenester, S.; Denk, G.; Lieb, W.; Lohse, A.W.; Franke, A. A disease-specific decline of the relative abundance of *Bifidobacterium* in patients with autoimmune hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 51. 2020. p. 1417-1428.

29-Liowski, T.; Heinemann, M.; Schramm, C. The intestinal and biliary microbiome in autoimmune liver disease-current evidence and

concepts. *Seminars In Immunopathology*. Vol. 44. 2022. p. 485-507.

30-Luo, M.; Yan, J.; Wu, L.; Wu, J.; Chen, Z.; Jiang, J.; Chen, Z.; He, B. Probiotics Alleviated Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High-Fat Diet-Fed Rats via Gut Microbiota/FXR/FGF15 Signaling Pathway. *Journal Of Immunology Research*. Vol. 2021. 2021. p. 1-10.

31-Ma, C.; Han, M.; Heinrich, B.; Fu, Q.; Zhang, Q.; Sandhu, M.; Agdashian, D.; Terabe, M.; Berzofsky, J.A.; Fako, V. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science*. Vol. 360. 2018. p. eaan5931.

32-Malaguarnera, G. Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives. *World Journal of Gastroenterology*. Vol. 20. 2014. p. 1-2.

33-Marchesi, J.R.; Adams, D.H.; Fava, F.; Hermes, G.D.; Hirschfield, G.M.; Hold, G.; Quraishi, M.N.; Kinross, J.; Smidt, H.; Tuohy, K.M. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. Vol. 65. 2015. p. 330-339.

34-Mouzaki, M.; Loomba, R. Insights into the evolving role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: rationale and prospects for therapeutic intervention. *Therapeutic Advances In Gastroenterology*. Vol. 12. 2019. p.1756284819858470.

35-Nagashimada, M.; Honda, M. Effect of Microbiome on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Biogenics. *International Journal Of Molecular Sciences*. Vol. 22. 2021. p. 8008.

36-Ohtani, N.; Hara, E. Gut-liver axis-mediated mechanism of liver cancer: a special focus on the role of gut microbiota. *Cancer Science*. Vol. 112. 2021. p. 4433-4443.

37-Plaza-Díaz, J.; Solís-Urra, P.; Rodríguez-Rodríguez, F.; Olivares-Arancibia, J.; Navarro-Oliveros, M.; Abadía-Molina, F.; Álvarez-Mercado, A.I. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: molecular mechanisms and strategies to manage. *International Journal Of Molecular Sciences*. Vol. 21. 2020. p. 8351.

38-Portincasa, P.; Bonfrate, L.; Khalil, M.; Angelis, M.; Calabrese, F.M.; D'amato, M.; Wang, D.Q.H.; Di Ciaula, A. Intestinal Barrier and Permeability in Health, Obesity and NAFLD. *Biomedicines*. Vol. 10. 2021. p. 83.

39-Ren, L.; Ma, X.; Wang, H.; Li, R.; Cui, J.; Yan, P.; Wang, Y.; Yu, X.; Du, P.; Yu, H. Prebiotic-like cyclodextrin assisted silybin on NAFLD through restoring liver and gut homeostasis. *Journal of Controlled Release*. Vol. 348. 2022. p. 825-840.

40-Said, I.; Ahad, H.; Said, A.. Gut microbiome in non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma: current knowledge and potential for therapeutics. *World Journal Of Gastrointestinal Oncology*. Vol. 14. 2022. p. 947-958.

41-Schwabe, R.F.; Greten, T.F. Gut microbiome in HCC - Mechanisms, diagnosis and therapy. *Journal Of Hepatology*. Vol. 72. 2020. p. 230-238.

42-Sehgal, R.; Bedi, O.; Trehanpati, N. Role of Microbiota in Pathogenesis and Management of Viral Hepatitis. *Frontiers In Cellular And Infection Microbiology*. Vol. 10. 2020.

43-Sheka, A.C.; Adeyi, O.; Thompson, J.; Hameed, B.; Crawford, P.A.; Ikramuddin, Sayeed. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Jama*. Vol. 323. 2020. p. 1175-1178.

44-Shen, F.; Zheng, R.; Sun, X.; Ding, W.; Wang, X.; Fan, J. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. Vol 16. 2017. p. 375-381.

45-Shen, S.; Khatiwada, S.; Behary, J.; Kim, R.; Zekry, A. Modulation of the Gut Microbiome to Improve Clinical Outcomes in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*. Vol. 14. 2022. p. 2099.

46-Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *Ca: A Cancer Journal for Clinicians*. Vol. 69. 2019. p. 7-34.

47-Solé, C.; Guilly, S.; Silva, K.; Llopis, M.; Le-Chatelier, E.; Huelin, P.; Carol, M.; Moreira, R.; Fabrellas, N.; Prada, G. Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: relationship with

acute-on-chronic liver failure and prognosis. Gastroenterology. Vol. 160. 2021. p. 206-218.

Recebido para publicação em 22/03/2025
Aceito em 25/06/2025

48-Stojic, J.; Kukla, M.; Grgurevic, I. The Intestinal Microbiota in the Development of Chronic Liver Disease: current status. Diagnostics. Vol. 13. 2023. p. 2960.

49-Tilg, H.; Zmora, N.; Adolph, T.E.; Elinav, E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. Nature Reviews Immunology. Vol. 20. 2019. p. 40-54.

50-Tripathi, A.; Debelius, J.; Brenner, D.A.; Karin, M.; Loomba, R.; Schnabl, B.; Knight, R. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. Vol. 15. 2018. p. 397-411.

51-Wei, Y.; Li, Y.; Yan, L.; Sun, C.; Miao, Q.; Wang, Q.; Xiao, X.; Lian, M.; Li, B.; Chen, Y. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. Gut. Vol. 69. 2019. p. 569-577.

52-Yang, J.D.; Hainaut, P.; Gores, G.J.; Amadou, A.; Plymoth, A.; Roberts, L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. Vol. 16. 2019. p. 589-604.

53-Yu, L.; Schwabe, R.F. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. Vol. 14. 2017. p. 527-539.

54-Zhang, C.; Yang, M.; Ericsson, A.C. The Potential Gut Microbiota-Mediated Treatment Options for Liver Cancer. Frontiers In Oncology. Vol. 10. 2020. p. 524205.

55-Zhang, T.; Sun, K.; Wang, Y.; Huang, L.; Lang, R.; Jiang, W. Disruption of the gut-liver axis in the pathogenesis of acute-on-chronic liver failure. European Journal Of Gastroenterology & Hepatology. Vol. 30. 2018. p. 130-135.

2 - Professora Associada do Departamento de Biociências, Laboratório de Pesquisa em Nutrição Clínica e Experimental (LAPENCE), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Santos, São Paulo, Brasil.