

GABRIELA SILVA RIBEIRO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

LETICIA CALANDRINO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

CELINE DE CARVALHO FURTADO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em setembro de 2020.
Aprovado em dezembro de 2020.*

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA ESTEATOSE HEPÁTICA

RESUMO

O objetivo deste estudo foi analisar a atuação de probióticos no tratamento de DHGNA. Foi realizada uma busca na base de dados PubMed, utilizando os filtros: Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Full text, 5 years. Somente trabalhos em inglês foram selecionados, e 50% concluíram que o grau de DHGNA reduziu após intervenção com probiótico/simbiótico, independente da associação com dieta/exercício. 25% constatou diminuição da fibrose utilizando simbiótico. Outros autores notaram melhoras nos parâmetros laboratoriais e IMC utilizando-se probiótico/simbiótico. Assim, considerou-se que suplementação com prebióticos, probióticos, simbióticos e mudança no estilo de vida levam a melhora de DHGNA. Porém mais estudos realizados de forma longitudinal com humanos são necessários para que possamos conduzir a clínica com segurança e assertividade.

Palavras-Chave: esteatose hepática não alcoólica, probióticos, prebióticos.

EFFECTS OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON HEPATIC STEATOSIS

ABSTRACT

Aim: To analyze in the literature the performance of probiotics in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methodology:** The literature review was performed by searching the PubMed database, using the filters: Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Full text, 5 years. As inclusion criteria only papers in English were selected. **Results:** 50% of the articles analyzed concluded that there was a reduction in the degree of NAFLD after the intervention with probiotic/symbiotic, regardless of the association with diet/exercise. 25% of the articles found positive effects in the reduction of the degree of fibrosis, using as symbiotic intervention. Some authors also found improvements in laboratory parameters and body mass index with the use of probiotic/symbiotic. **Final considerations:** In the present review it was possible to consider that supplementation with prebiotics, probiotics and symbiotics, as well as a change in lifestyle, lead to an improvement in the NAFLD picture. However, more studies performed longitudinally with humans are necessary for us to conduct the clinic with safety and assertiveness.

Keywords: non-alcoholic hepatic steatosis, probiotics, prebiotics.

INTRODUÇÃO

O número de pacientes diagnosticados com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) está em ascensão devido a epidemia de obesidade em curso, assim como síndrome metabólica, resistência à insulina e diabetes. Estima-se que a prevalência mundial de DHGNA seja de aproximadamente 25%, no entanto, a real prevalência e os distúrbios associados são desconhecidos, principalmente porque faltam testes diagnósticos confiáveis e aplicáveis. Além disso, não há um consenso sobre a nomenclatura usada para esta doença, o que também subestima o real acometimento da população (ARAÚJO et al. 2018). Sabe-se que cerca de 80% dos diabéticos tipo 2 e 90% dos obesos mórbidos têm evidência de imagem de DHGNA (CHALASANI, 2017).

A DHGNA refere-se a presença de esteatose hepática não relacionada ao consumo de álcool (ou ingerido em quantidades muito pequenas, menos de 20g de etanol por semana). Essa condição contribui para o desenvolvimento de outras doenças hepáticas como as causadas pelos vírus da hepatite C e B, além de aumentar o risco de carcinoma hepatocelular. A DHGNA ocorre basicamente por dois mecanismos, sendo eles: 1 - Resistência à insulina, originando a esteatose hepática; 2 - Lesão oxidativa hepatocelular, resultando em necrose celular hepática e as reações inflamatórias secundárias (CRAWFORD, LIU, 2017).

O intestino é colonizado por uma enorme variedade de microrganismos (definidos como microbiota intestinal ou microbioma), que é considerado um órgão funcional. A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde humana, estando envolvida no desenvolvimento do sistema imunológico e na regulação de diversas vias metabólicas (BIBBÔ et al., 2018). Quando estão em equilíbrio, o microbioma e o hospedeiro estabelecem uma relação de mutualismo, em que ambos participam no desenvolvimento e composição um do outro. O estado de simbiose sofre influência de fatores como: genética do hospedeiro, estilo de vida, hábitos dietéticos e ambientais (SALTZMAN et al., 2018). Alterações quantitativas e/ou qualitativas da microbiota intestinal, definidas como disbiose, são conhecidas por levar à ruptura desta homeostase e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de patologias. Os distúrbios associados ao comprometimento da microbiota intestinal podem incluir: doenças gastrointestinais, doenças hepáticas e também distúrbios metabólicos, como síndrome metabólica e diabetes (CARICILLI, SAAD, 2013).

Nos últimos anos, o eixo fígado-intestino tem sido muito estudado. Bibbo et al, 2018, concluíram que esse seja um importante fator na patogênese da DHGNA, pois a passagem de componentes bacterianos e seus produtos para a circulação portal podem levar a um gatilho da imunidade inata, que por sua vez leva à inflamação do fígado. Além disso, estudos recentes mostraram que pacientes com lesão hepática apresentam uma maior disbiose intestinal, maior produção de etanol endógeno e aumento da permeabilidade intestinal e translocação bacteriana (ZHU et al, 2013; ENGSTLER et al, 2016; ZHU et al, 2016).

Uma vez que a esteatose hepática está fortemente associada à disbiose, uma opção terapêutica pode então ser o reequilíbrio desta flora. Nesse contexto, a utilização de probióticos têm se mostrado eficaz no tratamento e prognóstico desta comorbidade, visto que são suplementos alimentares com micróbios vivos administrados a fim de reequilibrar a relação entre bactérias benéficas e maléficas do intestino do hospedeiro. Para obter um efeito sinérgico desta terapia, utiliza-se concomitantemente os prebióticos, que são compreendidos como componentes alimentares não digeríveis, que agem selecionando bactérias existentes no cólon e afetam seu desenvolvimento e/ou atividade, melhorando a saúde do hospedeiro (GILLILAND, 2001).

Desta forma, em pacientes disbióticos, é de suma importância que o reequilíbrio da microbiota seja alcançado com uma alimentação adequada associada ao uso

de probióticos, visando promover o crescimento de bactérias “saudáveis” e assim alterar o prognóstico (WOODHOUSE et al, 2018)

OBJETIVO

Analisar na literatura a atuação de probióticos no tratamento de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.

MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão da literatura foi realizada por meio de uma busca na base de dados online PubMed pelos termos MeSH “probiotic therapy” AND “fatty liver disease” (em que foram encontrados 11 artigos); “prebiotic” AND “fatty liver disease” (3 artigos); “synbiotic” AND “fatty liver disease” (4 artigos); “probiotics” AND “treatment” AND “NAFLD” (9 artigos); “probiotics” AND “therapeutics” AND “NAFLD” (3 artigos); “probiotic” AND “fatty liver disease” (10 artigos); “probiotics” AND “therapy” AND “NAFLD” (9 artigos).

No total foram encontrados 46 artigos, dos quais 33 foram excluídos por duplicata. Após leitura na íntegra do material foram excluídos 5 artigos, por não estarem dentro dos critérios de inclusão do estudo, restando 8 para participar da pesquisa de revisão.

Foram utilizados os seguintes filtros para a seleção do material: Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Full text, 5 years. Como critério de inclusão apenas trabalhos no idioma inglês foram selecionados.

RESULTADOS

Após a seleção e leitura dos oito artigos que foram incluídos na pesquisa, elaborou-se a tabela descritiva abaixo para a apresentação dos resultados.

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA ESTEATOSE HEPÁTICA
EFFECTS OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON HEPATIC STEATOSIS

Tabela 1. Estudos incluídos na pesquisa.

AUTOR E ANO	DESENHO	INTERVENÇÃO	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES FINAIS
Mofidi et al. 2017	Ensaio clínico randomizado com controle- placebo	Grupo estudo: simbiótico, dieta e exercício Grupo controle: placebo, dieta e exercício	Indivíduos com 18 anos ou mais, com DHGNA e IMC normal ou baixo (21 em cada grupo)	Redução média significativa do grau de esteatose, fibrose, AST, TAG, CT, PCR e glicemia em jejum no grupo simbiótico em relação ao placebo	Suplementação simbiótica melhora as principais características da DHGNA, parcialmente pela redução de índices inflamatórios
Famouri et al. 2017	Ensaio clínico randomizado com controle- placebo	Grupo estudo: probiótico, dieta e exercício Grupo controle: placebo, dieta e exercício	Indivíduos entre 10 e 18 anos, com DHGNA e IMC normal (32 em cada grupo)	Nos grupos de estudo e placebo, respectivamente: 53,1% e 16,5% não apresentavam mais esteatose ao USG. A redução do grau 1 foi de 37,5% e 9,37%, no grau 2 a redução foi de 15,62% e 6,25%. Redução significativa de ALT, AST, LDL, TAG, CT e circunferência abdominal no grupo probiótico em relação ao placebo	O uso do probiótico estudado pode ser eficaz na melhora da DHGNA pediátrica.
Sepideh et al. 2016	Ensaio clínico randomizado com controle- placebo	Grupo estudo: simbiótico Grupo controle: placebo	Indivíduos entre 18 e 65 anos, com DHGNA (21 em cada grupo)	Redução significativa de TNF-alfa, IL-6, insulina e HOMA-IR apenas no grupo estudo	A manipulação da flora intestinal pode representar uma ferramenta terapêutica adjuvante para melhorar os índices glicêmicos e pró-inflamatórios em pacientes com DHGNA.
Ferolla et al. 2016	Ensaio clínico randomizado	Grupo estudo: simbiótico e aconselhamento nutricional Grupo controle: somente aconselhamento nutricional	Pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (27 no grupo de estudo e 23 no controle)	Redução da esteatose no grupo simbiótico e mudança nos graus de esteatose: queda de 40,7% para 18,5% em moderado/severo e aumento de 59,2% para 81,5% no grau leve. Sem alteração nos níveis de fibrose em ambos os grupos. Diminuição do peso corporal, IMC e circunferência abdominal no grupo de estudo. Aumento de TAG e VLDL no grupo controle.	Suplementação simbiótica associada ao aconselhamento nutricional parece ser superior ao aconselhamento nutricional isolado para o tratamento da DHGNA, uma vez que atenua a esteatose e pode ajudar a alcançar a perda de peso.
Miccheli et al. 2015	Ensaio clínico randomizado com controle- placebo	Grupo estudo: VSL#3, dieta e exercício Grupo controle: placebo, dieta e exercício	Crianças obesas com DHGNA	Redução significativa do grau de esteatose no grupo de estudo, e maior redução do AST nesse grupo em relação ao placebo. Redução significativa do IMC no grupo de estudo e aumento no grupo controle. Aumento do GLP-1a e GLP-1 no grupo de estudo.	Os efeitos do VSL # 3 na DHGNA estão ligados à modulação da microbiota intestinal regulando a permeabilidade intestinal, estresse oxidativo hepático e esteatose hepática através da estimulação da secreção de GLP-1 a partir de células L entero-endócrinas.

Fonte: Próprio autor.

Tabela 1. Estudos incluídos na pesquisa (continuação).

AUTOR E ANO	DESENHO	INTERVENÇÃO	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES FINAIS
Nabavi et al. 2014	Ensaio clínico randomizado	Grupo estudo: iogurte probiótico Grupo controle: iogurte convencional	Indivíduos entre 26 e 63 anos com DHGNA (36 em cada grupo)	Redução significativa de ALT, AST, LDL, IMC e peso corporal no grupo de estudo em relação ao controle. Aumento do CT no grupo controle e redução no de estudo. Aumento significativo do HDL no grupo controle	O consumo de iogurte probiótico melhorou as enzimas hepáticas, o CT e os níveis de LDL nos indivíduos estudados e pode ser útil no tratamento dos fatores de risco para DHGNA.
Alisi et al. 2014	Ensaio clínico randomizado com controle-placebo	Grupo estudo: probiótico Grupo controle: placebo	Crianças obesas com DHGNA (22 em cada grupo)	O grupo placebo tinha 64% dos pacientes com esteatose grau 2 e 36% grau 3. Após o estudo a probabilidade foi de: grau 0=0%, grau 1=7%, grau 2=76%, grau 3=17%. Paralelamente, o grupo de estudo tinha 55% em grau 2 e 45% grau 3. Após o estudo a probabilidade passou para: grau 0=21%, 1=70%, 2=9% e 3=0%. Aumento significativo em GLP-1 e GLP-1a, e queda no IMC no grupo de estudo.	Uma suplementação de 4 meses de VSL #3 melhora significativamente a DHGNA em crianças. O aumento de GLP-1 dependente de VSL #3 pode ser o responsável por estes efeitos benéficos.
Eslamparast et al. 2014	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Grupo estudo: simbiótico, dieta e exercício Grupo controle: placebo, dieta e exercício	Pacientes com DHGNA (26 em cada grupo)	Redução média significativamente maior no grupo simbiótico em comparação ao placebo nos parâmetros: grau de fibrose, ALT, AST, GGT e marcadores inflamatórios (PCR, TNF-alfa e fator nuclear k-B). Redução significativa do IMC, glicemia de jejum e insulina nos dois grupos, sem diferença significativa entre os mesmos.	Suplementação simbiótica associada a modificação do estilo de vida é superior à modificação do estilo de vida, isoladamente. Isso ocorre em parte por meio da atenuação de marcadores inflamatórios no corpo. Se esses efeitos serão sustentados com durações de tratamento mais longas, ainda não foi determinado.

Fonte: Próprio autor.

DISCUSSÃO

A discussão foi organizada em 4 tópicos, (estudos que analisaram o grau de esteatose hepática; estudos que analisaram o grau de fibrose hepática; estudos que analisaram parâmetros laboratoriais e estudos que analisaram o perfil antropométrico), de acordo com os parâmetros analisados referente aos oito ensaios clínicos selecionados para o presente estudo.

ESTUDOS QUE ANALISARAM O GRAU DE ESTEATOSE HEPÁTICA.

Para a elaboração desse tópico foram incluídos cinco dos oito artigos que participaram da pesquisa. Entre as intervenções utilizadas inclui-se: simbiótico, probiótico, dieta, exercício e aconselhamento nutricional.

Mofidi et al. 2017 e Famouri et al. 2017; Ferolla et al. 2016; Miccheli et al. 2015 e Alisi et al. 2014, concluíram em seus estudos que houve redução no grau de esteatose hepática após a intervenção com probiótico/simbiótico, independente da associação com dieta/exercício.

Os estudos que associaram simbiótico/probiótico com dieta/exercício e o que utilizou somente probiótico obtiveram resultados significativos na melhoria da esteatose hepática (ALISI et al. 2014). Foi possível observar que o grupo que não realizou dieta e exercícios e apenas foi suplementado com probióticos obteve melhora similar ao grupo que sofreu a intervenção, levantando a hipótese de que apenas a correção da disbiose intestinal traz benefícios significantes no que diz respeito a redução da gordura na

região hepática. Colaborando com esses achados, Sanmiguel et al. 2015, relataram que alterações na microbiota intestinal poderiam desencadear alterações metabólicas como aumento da adiposidade corporal e visceral. Mouzaki et al. 2019, afirmaram que na presença de disbiose, a síntese dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e a homeostase dos ácidos biliares são alteradas. Além disso, informaram também que os AGCC têm múltiplos efeitos metabólicos que abrangem desde a regulação do apetite até efeitos específicos (como aumento do gasto energético, ativação da AMPK no fígado e músculo e efeitos sensibilizadores à insulina), que podem afetar o desenvolvimento de DHGNA. Sendo assim, segundo Dalile et al. 2019, a ingestão de probióticos e prebióticos é benéfica na regulação da DHGNA, visto que a produção de AGCC pode ser indiretamente modulada pela manipulação da microbiota intestinal por meio dessas alternativas.

ESTUDOS QUE ANALISARAM O GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA.

Foram incluídos três dos oito artigos selecionados para a elaboração desse tópico. Mofidi et al. 2017 e Eslamparast et al. 2014, em seus estudos, utilizaram como intervenção simbiótico, dieta e exercício físico no grupo de estudo e somente dieta, exercício e placebo no grupo controle. Ambos encontraram uma diminuição nos graus de fibrose nos dois grupos, porém de maior relevância no grupo simbiótico em relação ao controle. Já Ferolla et al. 2016, ao estudar um grupo com simbiótico e aconselhamento nutricional comparado a outro com somente aconselhamento nutricional e placebo, concluiu que não houve alteração nos níveis de fibrose em nenhum dos grupos. Isso nos leva a pensar que o exercício físico tem papel importante neste desfecho, fato levantado na literatura por Linden, et al. 2015, que ao estudar um protocolo de dieta e exercício físico em ratos, concluíram que os efeitos benéficos da modificação do estilo de vida na fibrose hepática devem ser considerados no planejamento de esquemas terapêuticos para pacientes com esteatose hepática não alcoólica. Isso corrobora com os achados da revisão realizada por Romero-Gómez et al. 2017, feita a partir de estudos em humanos, que concluiu que reduções de peso de $\pm 10\%$ podem induzir melhora da fibrose em pelo menos um estágio.

ESTUDOS QUE ANALISARAM PARÂMETROS LABORATORIAIS.

Esse tópico foi dividido entre os estudos que analisaram os perfis laboratoriais lipídico, inflamatório, glicêmico e hepático, conforme descrito nos subcapítulos abaixo.

Perfil Lipídico: Dentre os autores que analisaram parâmetros laboratoriais, seis estudaram o perfil lipídico dos participantes do estudo, dos quais três obtiveram redução significativa de seus valores, principalmente do colesterol total. De acordo com Mofidi et al. 2017 e Famouri et al. 2017, a redução do perfil lipídico foi às custas de triglicérides e apresentou significância maior no grupo que recebeu, além do probiótico, dieta e exercício. No entanto, Nabavi et al. 2014, que teve como intervenção apenas o uso de probiótico, sem outras intervenções, obteve a redução no LDL, mantendo-se os valores de HDL e triglicérides ao final do estudo. Segundo revisão realizada por Gadelha et al. 2019, os autores concluíram que a suplementação com probióticos deve ser indicada como tratamento adjuvante para dislipidemias. Uma meta-análise realizada por Shimizu et al. 2015, também concluiu que a suplementação de probióticos pode ser útil na prevenção primária de hipercolesterolemia.

Perfil Inflamatório: Foram encontrados três estudos que avaliaram o perfil inflamatório, e todos obtiveram melhora nos parâmetros, independente da associação de dieta e exercício ou simbiótico.

Sabe-se que a obesidade é uma das causas da inflamação de baixo grau e que a mesma se relaciona positivamente com o surgimento e/ou piora da disbiose intestinal, e essa última atua como agente colaborador para o desenvolvimento da esteatose hepática

não alcoólica (YOO; KIM 2016). Esse mecanismo é elucidado por Aragonès et al. 28, o qual afirma que a presença de disbiose leva a um aumento na permeabilidade intestinal e a uma ruptura adicional da barreira epitelial. Com isso, ocorre um efluxo de componentes bacterianos tóxicos e mediadores metabólicos derivados da microbiota intestinal, causados pela própria disbiose, e que poderia atingir o fígado através da circulação portal, favorecendo a inflamação hepática e o desenvolvimento de DHGNA. Isso explica, então, o motivo pelo qual a modulação da microbiota intestinal leva à melhora dos marcadores inflamatórios.

Perfil Glicêmico: Quanto ao perfil glicêmico, Mofidi et al. 2017 e Eslamparast et al. 2014, que utilizaram como intervenção simbiótico, dieta e exercício, obtiveram redução expressiva nos valores de glicemia de jejum. Por outro lado, Sepideh et al. 2015 e Nabavi et al. 2014, que utilizaram simbiótico e probiótico, respectivamente, não obtiveram resultados significativos neste parâmetro. Em relação ao HOMA-IR e insulina, avaliado por cinco autores, apenas Sepideh et al. 2015, e Eslamparast et al. 2014, observaram melhora desses parâmetros, contudo não pareceu haver relação quanto aos tipos de intervenção (uso de simbiótico e simbiótico, dieta e exercício, respectivamente). Na revisão e meta-análise de Hu et al. 2017, mostrou que o uso de probióticos, isoladamente, poderiam reduzir significativamente a glicemia de jejum, a concentração sérica de insulina, assim como o valor do HOMA-IR nos pacientes com diabetes tipo 2. Assim como o ensaio clínico realizado por Bagarolli et al. 2017, em que camundongos submetidos a uma dieta hiperlipídica tiveram alterações na microbiota intestinal acompanhadas por aumento da permeabilidade intestinal, translocação de LPS e inflamação sistêmica de baixo grau, o que resultou em menor tolerância à glicose e comportamento hiperfágico. Após a introdução de probiótico na dieta dos camundongos, foram observadas modificações no perfil da microbiota intestinal dos animais, revertendo as alterações causadas pela dieta. Demonstrando que o microbioma intestinal é um modulador chave das vias inflamatórias e metabólicas nos tecidos periférico e central, o que ressalta os achados observados pelos autores de nossa revisão.

Perfil Hepático: Em relação ao perfil hepático, 6 estudos avaliaram a enzima alanina aminotransferase (ALT). Desses, 3 não obtiveram resultados significativos. Dentre os outros 3 estudos que apresentaram redução neste parâmetro, Eslamparast et al. 2014 - utilizando simbiótico, dieta e exercício na intervenção - foi o que apresentou melhores resultados no grupo de estudo comparado ao placebo, visto que nos outros 2 estudos que apresentaram decréscimos menores, a intervenção utilizada foi de apenas iogurte probiótico e probiótico, dieta e exercício. Dessa forma, apesar desse resultado discrepante de Eslamparast et al. 2014, parecer estar associado ao tipo de intervenção, no estudo de Mofidi et al. 2017, que também interviu com simbiótico, dieta e exercício, os resultados obtidos não apresentaram significância estatística, o que confronta a suposta relação entre intervenção e redução de ALT.

Quanto a enzima aspartato transaminase (AST), todos os cinco estudos que avaliaram este critério obtiveram redução significativa de seus valores. Observou-se que o estudo que apresentou o resultado menos expressivo foi o de Nabavi et al. 2014, que utilizou apenas iogurte probiótico e iogurte convencional no grupo de intervenção e controle, respectivamente, sendo este o único em que não houve associação com dieta e exercício, demonstrando que a mudança no estilo de vida também apresenta papel importante na melhora dos parâmetros avaliados.

De acordo, Liang et al. 2019, em estudo com ratos, verificaram que os níveis séricos de AST e ALT diminuíram após tratamento com probióticos de múltiplas cepas, por 16 semanas, e o nível de ALT foi significativamente menor, indicando que probióticos desse tipo poderiam reduzir os danos às células e proteger a função hepática. Fato também observado por outro autor que realizou um estudo utilizando iogurte simbiótico e iogurte convencional, além de analisar também um grupo controle. O grupo simbiótico mostrou uma redução maior nas concentrações séricas de ALT e AST do que os grupos convencional e controle (BAKSHIMOUGHADDAM et al. 2018).

ESTUDOS QUE ANALISARAM O IMC

Dos artigos incluídos neste trabalho, seis autores avaliaram o IMC. Desses, cinco apresentaram diminuição do parâmetro analisado no grupo da intervenção e apenas um trabalho não apresentou significância estatística em nenhum dos grupos estudados. O que vai de acordo com a revisão e meta análise feita por Borgeraas et al. 2017, em que a suplementação de probióticos em indivíduos com sobrepeso e obesidade resultou em uma redução significativamente maior do IMC nesses indivíduos em comparação aos que receberam placebo. Esses achados corroboram com os de Zhang et al. 2016, que observaram que o consumo de probióticos pode reduzir o peso corporal e o IMC, com um efeito potencialmente maior quando várias espécies de probióticos foram consumidas. Já Park et al. 2015, em sua revisão sistemática que incluiu estudos que compararam os efeitos dos probióticos e placebo em pacientes com obesidade, não demonstraram efeito significativo dos probióticos na redução do peso corporal e do IMC.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da leitura dos artigos pôde-se concluir que a suplementação de probióticos na esteatose hepática não alcoólica de modo geral traz benefícios aos pacientes, diminuindo o grau de esteatose, trazendo melhoras na fibrose hepática e no perfil lipídico. Porém ainda não há consenso no que diz respeito à melhora do perfil glicídico dentre os materiais analisados no presente estudo de revisão. Também foi possível observar melhoras na composição corporal, através da verificação do IMC, com a suplementação de probióticos, prebióticos e simbióticos, o que nos faz refletir acerca do papel da microbiota intestinal como modulador da composição corporal e de todo o metabolismo como um todo.

Portanto, diante da realização da presente revisão foi possível considerar que a suplementação com esses três componentes, assim como mudança no estilo de vida, leva à uma melhora no quadro de esteatose hepática não alcoólica. Porém mais estudos realizados de forma longitudinal com humanos são necessários para que possamos conduzir a clínica com segurança e assertividade.

REFERÊNCIAS

- ALISI, A. et al. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with nonalcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, [s.l.], v. 39, n. 11, p.12761285, 16 abr. 2014. Wiley. DOI: 10.1111/apt.12758. Acesso em: 15/04/2019. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24738701>.
- ARAGONÈS, G. et al. Gut Microbiota-Derived Mediators as Potential Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int*. 2019 Jan 2; 2019: 8507583. doi: 10.1155/2019/8507583. eCollection 2019. Acesso em 29/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334327/>
- ARAÚJO, A. R. et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int*. 2018, 38, 47. Acesso em: 03/07/2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.13643>
- BAGAROLLI, R.A. et al. Probiotics modulate gut microbiota and improve insulin sensitivity in DIO mice. *The Journal Of Nutritional Biochemistry*, [s.l.], v. 50, p.1625, dez. 2017. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.08.006. Epub 2017 Aug 26. Acesso em 28/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968517>

- BAKHSHIMOGHADDAM, F. et al. Daily Consumption of Synbiotic Yogurt Decreases Liver Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Nutr.* 2018 Aug 1;148(8):12761284. doi: 10.1093/jn/nxy088. Acesso em 29/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29931231>
- BIBBÒ, S. et al. "Gut Microbiota as a Driver of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease," *Mediators of Inflammation*, vol. 2018, Article ID 9321643, 7 pages, 2018. /doi.org/10.1155/2018/9321643. Acesso em 27/06/2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/9321643/cta/>
- BORGERAAS, H. et al. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2018 Feb;19(2):219232. doi: 10.1111/obr.12626. Epub 2017 Oct 18. Acesso em 28/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29047207>
- CARICILLI, A. M.; SAAD, M. J. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients.* 2013 Mar 12;5(3):82951. doi: 10.3390/nu5030829. Acesso em: 26/07/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23482058>.
- CHALASANI, N.P. Esteatohepatite alcoólica e não alcoólica. In: Goldman, L., Schafer, A. I. *Cecil Medicina*. Rio de Janeiro. 24ª Edição. Elsevier. 2014. p. 1139 - 1143.
- CRAWFORD, J. M.; LIU, C. Fígado e trato biliar. In: Robbins e Contran. *Patologia básica*. Rio de Janeiro. 9ª Edição. Elsevier. 2017. p.841898.
- DALILE, B. et al. The role of shortchain fatty acids in microbiotagutbrain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Aug;16(8):461478.doi: 10.1038/s4157501901573. Acesso em 29/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31123355>.
- ENGSTLER, A. J. et al. Insulin resistance alters hepatic ethanol metabolism: studies in mice and children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2016;65(9):156471. Acesso em: 27/07/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26006114>.
- ESLAMPARAST, T. et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, doubleblind, placebocontrolled pilot study. *American Journal Of Clinical Nutrition*, Tehran, v. 99, n. 3, p.535542, 8 jan. 2014. American Society for Nutrition. DOI: 10.3945/ajcn.113.068890. Acesso em: 15/04/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401715>.
- FAMOURI, F. et al. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition*, [s.l.], v. 64, n. 3, p.413417, mar. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Acesso em: 15/04/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28230607>.
- FEROLLA, S. M. et al. Beneficial Effect of Synbiotic Supplementation on Hepatic Steatosis and Anthropometric Parameters, But Not on Gut Permeability in a Population with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Nutrients*, [s.l.], v. 8, n. 7, p.3970, 28 jun. 2016. MDPI AG. Acesso em: 15/04/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963873/>
- GADELHA, C. J. M. U.; BEZERRA, A. N. Effects of probiotics on the lipid profile: systematic review. *J Vasc em:* http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167754492019000100408&lng=en&rm=iso&tlng=en
- GILLILAND, S. E. Probiotics and prebiotics. In: Marth EH., Steele JL, eds. *Applied Dairy Microbiology*. New York: Marcel Dekker, 2001. p.327343.

HU, Y. M. et al. Effects of probiotics supplement in patients with type 2 diabetes mellitus: A metaanalysis of randomized trials. *Med Clin (Barc)*. 2017 Apr 21;148(8):362370. doi: 10.1016/j.medcli.2016.11.036. Epub 2017 Feb 22. Acesso em: 28/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237613>

LIANG, Y. et al. Oral Administration of Compound Probiotics Ameliorates HFDInduced Gut Microbe Dysbiosis and Chronic Metabolic Inflammation via the G ProteinCoupled Receptor 43 in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Rats. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019 Mar;11(1):175185. doi: 10.1007/s1260201793783. Acesso em 29/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29353414>

LINDEN, M. A. et al. Treating NAFLD in OLETF rats with vigorousintensity interval exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 47: 556-567, 2015. doi:10.1249/MSS.0000000000000430. Acesso em: 24/09/2019. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/JP272235>.

MICCHELI, A. et al. Urinary (1)HNMR based metabolic profiling of children with NAFLD undergoing VSL#3 treatment. *International Journal of Obesity (Lond)*, 26 mar. 2015. DOI:10.1038/ijo.2015.40. Acesso em: 15/04/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25809828>.

MOFIDI, F. et al. Synbiotic supplementation in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, doubleblind, placebocontrolled, clinical trial. *British Journal Of Nutrition*, [s.l.], v. 117, n. 5, p.662668, 14 mar. 2017. Cambridge University Press (CUP). Acesso em: 15/04/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28345499>.

MOUZAKI, M. LOOMBA, R. Insights into the evolving role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: rationale and prospects for therapeutic intervention. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 Jun 23; 12:1756284819858470. doi: 10.1177/1756284819858470. eCollection 2019. Acesso em 29/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31258623>.

NABAVI, S. et al. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal Of Dairy Science*, [s.l.], v. 97, n. 12, p.73867393, dez. 2014. American Dairy Science Association. DOI: 10.3168/jds.20148500. Acesso em 15/04/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25306266>.

PARK, S.; BAE, J. H. Probiotics for weight loss: a systematic review and metaanalysis. *Nutrition Research*, [s.l.], v. 35, n. 7, p.566575, jul. 2015. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.nutres.2015.05.008. Epub 2015 May 21. Acesso em 28/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26032481>

ROMEROGÓMEZ, M. et al. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal Of Hepatology*, [s.l.], v. 67, n. 4, p.829846, out. 2017. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016. Epub 2017 May 23. Acesso em 28/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28545937>.

SALTZMAN, E. T. et al. Intestinal Microbiome Shifts, Dysbiosis, Inflammation, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Microbiology*. January 2018 | Volume 9 | Article 61. doi: 10.3389/fmicb.2018.00061. Acesso em: 26/07/2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00061/full>.

SANMIGUEL, C. et al. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Curr Obes Rep*. 2015 Jun;4(2):25061. doi: 10.1007/s1367901501520. Acesso em 24/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26029487>.

SEPIDEH, A. et al. Effects of Multistrain Probiotic Supplementation on Glycemic and Inflammatory Indices in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A DoubleBlind Randomized Clinical Trial. *Journal Of The American College Of Nutrition*, [s.l.], v. 35, n. 6, p.500505, 2 out. 2015. Informa UK Limited. Acesso em: 15/04/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26430826>.

SHIMIZU, M. et al. MetaAnalysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLoS One*. 2015 Oct 16;10(10):e0139795. doi: 10.1371/journal.pone.0139795. eCollection 2015. Acesso em: 24/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608827/>

WOODHOUSE, C. A. et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:192-202. Acesso em: 27/07/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083037>.

YOO, J. Y.; KIM, S. S. Probióticos e Prebióticos: Situação Atual e Perspectivas Futuras sobre Distúrbios Metabólicos. *Nutrientes*. 18 de março de 2016; 8 (3): 173. doi: 10.3390 / nu8030173. Acesso em 29/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.3390%2Fnu8030173>

ZHANG, Q. et al. Effect of probiotics on body weight and bodymass index: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *International Journal Of Food Sciences And Nutrition*, Taizhou, v.67, n. 5, p.571580. doi: 10.1080/09637486.2016.1181156. Epub 2016 May 5. Acesso em 28/09/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27149163>

ZHU, L. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57(2):6019. Acesso em: 26/07/2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23055155>.

ZHU, L. et al. Gut microbiota produce alcohol and contribute to NAFLD. *Gut*. 2016;65(7):1232. Acesso em: 27/07/2019. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/65/7/1232>.