

## Efeitos da Suplementação de Probióticos e Simbióticos na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: Revisão Sistemática

Letícia Cristinne Costa da Silva,<sup>1</sup> Luiza Marly Freitas de Carvalho<sup>2</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática acerca das evidências científicas sobre os efeitos da suplementação de probióticos e simbióticos em portadores da doença hepática gordurosa não alcoólica. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática realizado nas bases de dados MedLine via PubMed, Web of Science e Scopus, no mês de junho de 2020, utilizando os descritores: non-alcoholic fatty liver disease, probiotics, synbiotic. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, permaneceram 12 ensaios clínicos intervencionais. **Resultados:** A suplementação de probióticos e simbióticos tem apresentado resultados promissores na doença hepática gordurosa não alcoólica. A maioria dos ensaios clínicos analisados demonstrou redução da concentração sérica das enzimas hepáticas, melhora do perfil lipídico e diminuição do grau de esteatose hepática após a intervenção. As cepas probióticas utilizadas em todos os estudos foram dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os prebióticos mais usados na composição dos simbióticos foram os frutooligosacarídeos e inulina. **Conclusão:** Ainda há poucos ensaios clínicos publicados e os estudos foram realizados com diferentes prebióticos e espécies de cepas probióticas, dose e tempo de intervenção, portanto não há uma indicação específica para a suplementação. Sugere-se realização de mais estudos com a finalidade de esclarecer a efetividade dos probióticos e simbióticos na doença hepática gordurosa não alcoólica.

**Palavras-chave:** Doença hepática. Hepatopatia gordurosa não alcoólica. Esteatose hepática. Fígado gorduroso. Disbiose. Microbiota gastrointestinal.

### EFFECTS OF PROBIOTIC AND SYMBIOTIC SUPPLEMENTATION ON NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

**Objective:** To conduct a systematic review on scientific evidence on the effects of probiotic and symbiotic supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Method:** This is a systematic review study conducted in Medline databases via PubMed, Web of Science and Scopus, in June 2020, using the descriptors: non-alcoholic fatty liver disease, probiotics, symbiotic. After applying the eligibility criteria, 12 interventional clinical trials remained. **Results:** Probiotic and symbiotic supplementation has shown promising results in non-alcoholic fatty liver disease, most clinical trials analyzed demonstrated a reduction in serum concentration of liver enzymes, improved lipid profile and decreased degree of hepatic strain after intervention. The probiotic strains used in all studies were of the genus *Lactobacillus* and genus *Bifidobacterium*. The prebiotics most used in the composition of symbiotics were fructooligosaccharides and inulin. **Conclusion:** There are still few published clinical trials and studies have been conducted with different prebiotics and species of probiotic strains, dose and intervention time, so there is no specific indication for supplementation. Further studies are suggested to clarify the effectiveness of probiotics and symbiotics in non-alcoholic fatty liver disease.

**Keywords:** Liver disease. Non-alcoholic fatty liver disease. Hepatic steatosis. Fatty Liver. Dysbiosis. Gastrointestinal Microbiome.

RECEBIDO EM: 11/8/2020

MODIFICAÇÕES SOLICITADAS EM: 14/9/2020

ACEITO EM: 14/10/2020

<sup>1</sup> Autora correspondente. Centro Universitário Santo Agostinho – Unifsa. Av. Prof. Valter Alencar, 665 – 64019-625, São Pedro, Teresina/PI, Brasil. <http://lattes.cnpq.br/0960070349313027>. <https://orcid.org/0000-0003-4099-5201>. [leticiaccsnutri@gmail.com](mailto:leticiaccsnutri@gmail.com)

<sup>2</sup> Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA. Teresina/PI, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O fígado é a maior glândula do corpo humano. Possui atividade endócrina e exócrina e executa mais de 150 funções no organismo, entre elas: atua no metabolismo glicolipídico; manutenção da osmolaridade plasmática; produz proteínas e enzimas essenciais; realiza o catabolismo de tóxicos endógenos; armazena glicogênio, vitamina B12, ferro e cobre; contribui no funcionamento do sistema imunológico (CICERO; COLLETTI; BELLENTANI, 2018).

Nesse contexto, a integridade do fígado, bem como a sua funcionalidade, é essencial para a atividade metabólica adequada do organismo. Uma doença que acometa este órgão pode progredir de aguda à crônica. As principais doenças que cursam para cronificação são as hepatites virais: hepatite C e hepatite B, doença hepática alcoólica e a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). Atualmente, a DHGNA vem se tornando uma importante causa de morbimortalidade relacionada a doenças do fígado. Esta pode ser caracterizada histologicamente por depósito de lipídios no interior dos hepatócitos, tornando-os disfuncionais (VERAS *et al.*, 2018).

A DHGNA é o tipo mais comum de doença hepática no mundo que afeta adultos e crianças. Abrange um amplo espectro de doenças, desde esteatose simples em estágios iniciais até Esteato-Hepatite Não Alcoólica (EHNA) e fibrose, e eventualmente pode levar à cirrose e à carcinoma hepatocelular. Os fatores de risco mais frequentes para DHGNA são obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2, dislipidemia, alguns medicamentos, glicocorticoides, esteroides anabolizantes, toxinas ambientais, síndrome da apneia do sono, hipotireoidismo, síndrome do ovário policístico e supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SÁEZ-LARA *et al.*, 2016; COTRIM *et al.*, 2016).

A microbiota intestinal também pode desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento e progressão de DHGNA. Bactérias patogênicas podem produzir endotoxinas em indivíduos com permeabilidade intestinal prejudicada. Estas podem atingir a circulação, levando a respostas inflamatórias extra e intra-hepáticas, que, por sua vez, induzem à progressão de DHGNA para EHNA. Estudos relatam que os pacientes afetados pela DHGNA possuem alta prevalência de supercrescimento bacteriano do intestino delgado e aumento da permeabilidade intestinal, expondo o fígado a metabólitos microbianos tóxicos (NOBILI *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, a literatura científica tem dedicado cada vez mais atenção ao eixo intestino-fígado, com estudos envolvendo a modulação da microbiota com o uso de probióticos e simbióticos; estes têm sido considerados promissores no tratamento da DHGNA por regularem a microbiota intestinal, modificarem a função da barreira intestinal e apresentarem efeitos imunomodulatórios, anti-inflamatórios e metabólicos, melhorando os parâmetros inflamatórios e reduzindo os marcadores de estresse oxidativo (FEROLLA, 2017).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática acerca das evidências científicas sobre os efeitos da suplementação de probióticos e simbióticos em portadores da doença hepática gordurosa não alcoólica.

## MÉTODO

Para alcançar o objetivo proposto foi realizada uma revisão sistemática, que é uma forma rigorosa de resumir as evidências científicas disponíveis que são derivadas de vários ensaios clínicos, estudos de diagnóstico e prognóstico, ou de um método em particular (ROEVER, 2017),

Para definição da questão norteadora, utilizou-se a estratégia *Pico*, segundo Santos, Pimenta e Nobre (2007), que representa P= pacientes (portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica), I = intervenção (suplementação de probióticos ou simbióticos), C = comparação (controle ou placebo), O = Outcomes (desfechos). Elaborou-se a seguinte questão: “Quais os efeitos da suplementação de probióticos e simbióticos na doença hepática gordurosa não alcoólica?”

As fontes de dados foram as bases de dados MedLine via PubMed, Web Of Science e Scopus mediante os seguintes descritores: non-alcoholic fatty liver disease, probiotics, synbiotic, de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH) como estratégia de busca. Os operadores booleanos (AND e/ou OR) foram utilizados nas bases de dados para garantir melhores resultados. A busca nas bases de dados foi feita por duas pesquisadoras de forma independente.

Como critérios de inclusão foram selecionados estudos primários publicados no período de 2016 a 2020 disponíveis na íntegra nas bases de dados selecionadas, e pesquisas que abordem sobre a suplementação de probióticos e simbióticos na doença hepática gordurosa não alcoólica no idioma inglês. Foram excluídos estudos não pertinentes ao tema e pesquisas de revisão bibliográfica, sistemática ou metanálise.

Os dados coletados foram submetidos a uma leitura minuciosa para seleção. A qualidade dos estudos foi avaliada com base no delineamento e na coleta de dados descrita na metodologia, e as análises foram conduzidas e expostas em todos os vieses. As fontes potenciais foram avaliadas por meio do método de avaliação duplo cego, SJR e Qualis. Em seguida, os resultados foram apresentados em forma de tabelas.

O levantamento bibliográfico foi realizado em junho de 2020 nas bases de dados eletrônicas MedLine via PubMed, Web Of Science e Scopus.

Os descritores controlados foram selecionados após consulta aos termos Descritores em Ciência da Saúde (DeCs) e Medical Subject Headings (MeSH), conforme descrito e apresentado, juntamente com a estratégia de busca, no Quadro 1.

**Quadro 1 – Descritores controlados utilizados para a construção da estratégia de busca nas bases MedLine via PubMed, Web Of Science e Scopus**

Base de Dados	Estratégia de Busca
Web of Science	TOPIC: (Non-alcoholic Fatty Liver Disease AND Probiotics OR Non-alcoholic Fatty Liver Disease AND Synbiotic) Refined by: DOCUMENT TYPES: (ARTICLE) AND PUBLICATION YEARS: (2020 OR 2019 OR 2018 OR 2017 OR 2016) Timespan: All years. Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY (non-alcoholic AND fatty AND liver AND disease AND probiotics OR synbiotic) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human"))
PUBMED	Non-alcoholic Fatty Liver Disease AND Probiotics OR Synbiotic. Filters applied: Full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 5 years, Humans, MEDLINE.

Fonte: As autoras, 2020.

A busca totalizou 2.231 produções, e, após a aplicação dos filtros (últimos 5 anos, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, seres humanos, ensaio randomizado controlado, ensaio clínico, artigo, texto completo, Medline), 207 foram selecionadas, das quais foram excluídas pelo título e após leitura do resumo, 192 artigos. Resultaram 12 artigos que compuseram a amostra dos analisados. A Figura 1 (*Prisma Flow*) descreve o percurso realizado para a seleção dos estudos, segundo a base consultada.

Conforme os descritores utilizados na pesquisa, identificou-se no MedLine via PubMed 1.680 artigos, no Web Of Science 157 artigos e no Scopus 394. Na Figura 1 segue a estratégia de busca após a aplicação dos filtros Fluxograma (*Prisma Flow*).

A revisão cumpriu criteriosamente as seguintes etapas: formulação da questão norteadora; seleção de artigos tendo como base o ano de publicação e título;

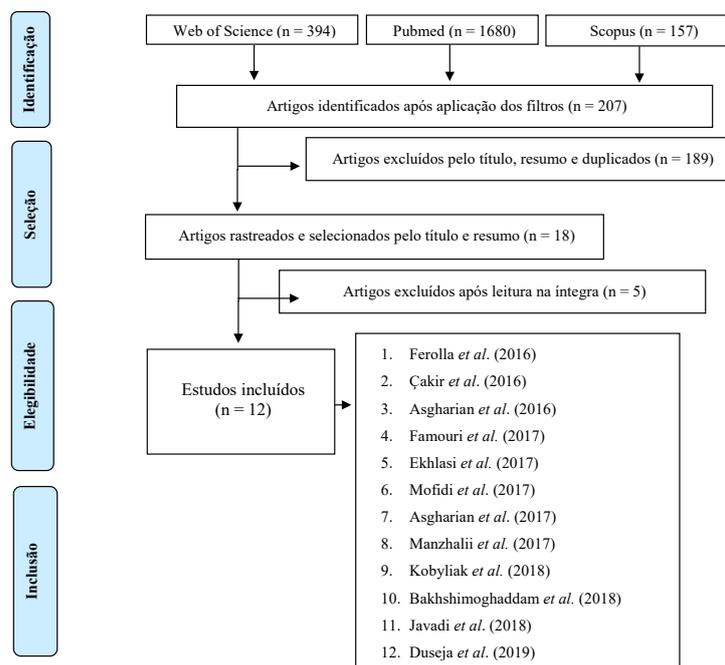
seleção dos artigos por seus resumos e seleção pelo texto na íntegra e, logo após, extração dos dados dos estudos incluídos; avaliação e interpretação dos resultados; e, por fim, apresentação da revisão do conhecimento produzido.

## RESULTADOS

A extração dos dados foi realizada com auxílio de instrumento próprio, contendo informações sobre autores, ano de publicação, tipo de estudo, país, periódico, banco de dados, qualis, SJR, população, intervenção e resultados mais relevantes. As produções selecionadas foram organizadas em tabelas de acordo com as variáveis identificadas.

Na Tabela 1 estão apresentados os resultados referentes à caracterização das produções incluídas na revisão quanto ao autor, ano de publicação, tipo de estudo, país, banco de dados, qualis e SJR.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos (Prisma Flow)



Fonte: As autoras, 2020. Adaptação de MOHER *et al.* (2011).

Tabela 1 – Distribuição dos resultados referentes aos estudos analisados sobre a suplementação de probióticos e simbióticos na doença hepática gordurosa não alcoólica, segundo autor/ano de publicação, tipo de estudo/país, periódico, banco de dados, Qualis e SJR

Autor/ ano de publicação	Tipo de estudo/país	Periódico	Banco de dados	Qualis	SJR
Ferolla <i>et al.</i> (2016)	Ensaio clínico controlado/Brasil	Nutrients	Pubmed/Web of Science/Scopus	A1	Q1:1.49
Asgharian <i>et al.</i> (2016)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo/Irã	International Journal of Preventive Medicine	Web of science/Pubmed	B1	Q2:0.51
Famouri <i>et al.</i> (2017)	Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, controlado por placebo/Irã	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	Pubmed/Web of Science/Scopus	B1	Q1:1.18
Çakir <i>et al.</i> (2017)	Ensaio clínico controlado/ Turquia	Turkish Society of Gastroenterology	Pubmed/Web of Science/Scopus	-	Q3:0.33
Ekhlasi <i>et al.</i> (2017)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego (Irã)	EXCLI Journal	Web of Science/Pubmed/Scopus	B2	Q2:0.59
Mofidi <i>et al.</i> (2017)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo/Irã	British Journal of Nutrition	Pubmed/Web of Science/Scopus	A1	Q1:1.24
Asgharian <i>et al.</i> (2017)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo/Irã	Iranian Red Crescent Medical Journal	Web of Science/Scopus	-	Q3:0.28
Manzhali <i>et al.</i> (2017)	Ensaio clínico, randomizado, controlado e não cego/Ucrânia	Journal of Digestive Diseases	Pubmed/Web of Science/Scopus	-	Q2:0.66
Kobyljak <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico controlado por placebo, duplo-cego/Ucrânia	Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases	Pubmed/Web of Science/Scopus	B2	Q2:0.68
Bakhshimoghaddam <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico randomizado controlado/Irã	The Journal of nutrition	Pubmed	A1	Q1:1.8
Javadi <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo/Irã	Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition	Web of Science/Pubmed/Scopus	B2	Q3:0.44
Duseja <i>et al.</i> (2019)	Estudo clínico randomizado, duplo-cego/Índia	BMJ Open Gastroenterology	Scopus/Pubmed	-	Q1:1.21

Fonte: As autoras, 2020.

De acordo com a Tabela 1, observa-se que 50% da produção científica sobre a temática estudada foi publicada em 2017, e o tipo de estudo mais utilizado foi o ensaio clínico randomizado (75%). Em relação aos periódicos que publicaram artigos sobre a temática, observou-se uma dispersão, pois os estudos foram publicados em diferentes periódicos. O país que mais realizou pesquisas sobre os efeitos dos probióticos e simbióticos na DHGNA foi o Irã (58,3%).

Levando em consideração o Qualis Capes (sistema brasileiro de avaliação de periódicos) e o SJR (indicador de prestígio dos periódicos científicos), observa-se que 25% foram classificadas como A1, 41,7% como B, sendo 16,7% B1 e 25% B2, entretanto 33,3% dos periódicos não estavam classificados no sistema Qualis Capes. Em relação ao SJR, 41,7% dos periódicos foram classificados como Q1, e os outros obtiveram classificação Q2 (33,3) e Q3 (25%).

**Tabela 2 – Distribuição dos resultados referentes aos estudos analisados sobre a suplementação de probióticos e simbióticos na doença hepática gordurosa não alcoólica, segundo a população do estudo, intervenção e principais resultados**

Autor/ano de publicação	População	Intervenção	Principais resultados
Ferolla <i>et al.</i> (2016)	50 pacientes com EHNA divididos aleatoriamente em dois grupos: simbiótico (n=27) e 23 placebo (n=23) Faixa etária: 25 a 74 anos (Idade média: 57,3 anos).	O grupo de estudo recebeu 5 g do simbiótico que consistia em 4 g de fibra dietética (goma guar parcialmente hidrolisada e inulina) e $1 \times 10^8$ UFC de <i>L. reuteri</i> , duas vezes ao dia durante três meses. Todos os participantes foram orientados e tiveram intervenção dietética, receberam um plano alimentar (1500 kcal para mulheres e 1800 kcal para homens) e instruções nutricionais gerais sobre alimentação saudável e equilibrada, com base no Guia Alimentar para População Brasileira, e foram incentivados a manter suas atividades físicas habituais durante o estudo.	O grupo simbiótico apresentou redução da esteatose hepática (p=0,027), peso (p=0,006), IMC (p=0,005), CC (p=0,001), ácido úrico (p=0,006).
Asgharian <i>et al.</i> (2016)	60 adultos com DGHNA divididos em dois grupos: simbiótico (n=38) e placebo (n=36). Faixa etária: 18 a 60 anos (Média: 46,57±1,7).	O grupo simbiótico recebeu uma cápsula de 500 mg/dia contendo sete espécies de probióticos ( <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> ) e frutooligosacarídeos durante 8 semanas.	Após a intervenção os pacientes com DGHNA não apresentaram alterações significativas nos níveis de PCR, ALT e AST em comparação com dois grupos. O grupo simbiótico, entretanto, apresentou diminuição no grau da DGHNA, 50% e 25% dos pacientes com DGHNA leve (grau 1) e moderado (grau 2) diminuíram para grau zero, respectivamente. Em 43,8% dos pacientes com DGHNA moderada, a gravidade da esteatose hepática reduziu para o grau 1.
Famouri <i>et al.</i> (2017)	64 crianças e adolescentes obesas com DGHNA divididos em dois grupos: probiótico (n=32) e placebo (n=36). Faixa etária: 10 a 18 anos (Idade média: 12,7±2,2).	O grupo probiótico recebeu uma cápsula/dia de probióticos contendo: <i>Lactobacillus acidophilus</i> $3 \times 10^9$ UFC, <i>Bifidobacterium lactis</i> $6 \times 10^9$ UFC, <i>Bifidobacterium bifidum</i> , $2 \times 10^9$ UFC, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , $2 \times 10^9$ UFC durante 12 semanas. Hábitos saudáveis de estilo de vida foram recomendados para os participantes dos dois grupos. Estes foram orientados a aumentar a ingestão de frutas e vegetais e diminuir o consumo de fast-food e refeições com alto teor de gordura e açúcar, e, além disso, foram instruídos a aumentar suas atividades físicas diárias e diminuir o uso de aparelhos eletrônicos.	Após a intervenção os pacientes com DGHNA apresentaram diminuição da CC (p=0,001), ALT (p=0,002), CT (p<0,001) e grau de esteatose (p<0,001).

Çakir <i>et al.</i> (2017)	28 crianças e adolescentes com DHGNA (grupo simbiótico) e 30 crianças e adolescente saudáveis (grupo controle). Faixa etária: ≤18 anos (Idade média: 12±2,2 anos)	As crianças e adolescentes com DHGNA receberam 1 cápsula/dia de simbiótico: 7 × 10 <sup>9</sup> UFC de probióticos ativos ( <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Lactobacillus casei</i> ) e 100 mg de inulina de chicória, durante 4 meses. Além da suplementação, foi prescrito aos participantes uma dieta hipocalórica (com redução 10%-20% calorias) de acordo com a idade, 50%-60% de carboidratos, 20%-30% de lipídios (dois terços saturados e um terço insaturados) e 10% a 20% de proteína, e um programa de exercício moderado (exercício aeróbico de 30-45 min pelo menos 3 vezes por semana).	Após a intervenção os participantes com DGHNA apresentaram diminuição do IMC (p=0,001), percentual de gordura (p=0,001), escore-z do IMC (p=0,001), CT (p=0,005), LDL (p=0,005), TNF-α (p=0,01), PCR (p=0,003), etanol (p=0,001) e estado antioxidante total (p=0,02).
Ekhlesi <i>et al.</i> (2017)	60 adultos com DGHNA e IMC 25 kg/m <sup>2</sup> a 29,9 kg/m <sup>2</sup> divididos em quatro grupos: simbiótico (n=15), simbiótico + alfa-tocoferol (n=15), alfa-tocoferol (n=15) e placebo (n=15). Faixa etária: 25 a 64 anos (Idade média: 44 ± 20 anos).	O grupo simbiótico recebeu 1 cápsula simbiótica contendo: <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> . A concentração de cada cepa probiótica foi de 2 × 10 <sup>8</sup> UFC e frutooligosacarídeos (prebiótico). O grupo simbiótico + alfa-tocoferol recebeu simbiótico + uma dose diária de 400 UI de alfa-tocoferol. O grupo alfa-tocoferol recebeu 400 UI de alfa-tocoferol. Todos os grupos receberam suplementação por 8 semanas.	Todos os grupos que tiveram intervenção apresentaram diminuição do TNFα. A redução nos níveis de TNFα entre os indivíduos que receberam simbiótico e alfa-tocoferol foi maior em comparação com os outros grupos (P = 0,001). Foi o único grupo que apresentou redução do MDA (p<0,001). O grupo simbiótico e grupo simbiótico + alfa temporal apresentaram redução nos níveis de ALT (p=0,005; p<0,001), ALP (p<0,001; p<0,001), AST (p<0,001; p<0,001). O grupo alfa-tocoferol diminuiu AST (p=0,004).
Mofidi <i>et al.</i> (2017)	42 adultos com DGHNA com IMC: > 25 kg/m <sup>2</sup> divididos em dois grupos: simbiótico (n=38) e placebo (n=36). Faixa etária: ≥ 18 anos (Média: 44,45±10,69).	O grupo simbiótico recebeu 2 cápsulas/dia contendo: 200 milhões de probióticos de sete linhagens ( <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Lactobacillus bulgaricus</i> ), 125 mg de frutooligosacarídeo (prebiótico) e estearato de magnésio em cápsula vegetal (hidroxipropilmetil celulose), durante 28 semanas.	Após a intervenção, o grupo simbiótico apresentou redução da esteatose hepática placebo (p<0,001), fibrose hepática (p<0,001), AST (p=0,005), glicemia em jejum (p=0,05), TG (p <0,001), PCR (p =0,05), NF-κB p65 (p =0,05).
Asgharian <i>et al.</i> (2017)	60 adultos com DGHNA divididos em dois grupos: simbiótico (n=38) e placebo (n=36). Faixa etária: 18 a 60 anos (Média: 46,6±1,7).	O grupo simbiótico recebeu uma cápsula de 500 mg/dia contendo sete espécies de probióticos ( <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> ) e frutooligosacarídeos durante 8 semanas.	Após a intervenção os pacientes com DGHNA apresentaram diminuição no peso (p=0,001), gordura corporal (p=0,02), CT (p = 0,04).
Manzhalii <i>et al.</i> (2017)	75 adultos com EHNA divididos aleatoriamente em dois grupos: simbiótico (n=38) e controle (n=37). Faixa etária: 30 a 60 anos (Idade média: 44,3±1,5).	O grupo experimental (simbiótico) recebeu cápsulas com <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Streptococcus Thermophilus</i> (10 <sup>8</sup> bactérias/cápsula no total) e frutooligosacarídeos, uma vez ao dia por 12 semanas. Ambos os grupos de pacientes com NASH (grupo controle e o grupo experimental) foram instruídos a manter uma dieta hipocalórica e hipolipídica (30 a 90 g de gordura/dia e 1800 kcal/dia).	Os participantes do grupo simbiótico após a intervenção apresentaram diminuição da ALT (p <0,05), AST (p<0,05), fibrose hepática (p <0,05), CT (p<0,05) e IMC (p<0,05) em comparação com o grupo controle.

Kobyliak <i>et al.</i> (2018)	58 pacientes com DHGNA, <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 e IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> foram divididos aleatoriamente em dois grupos: probiótico (n=30) ou placebo (n=28). Faixa etária: 18 a 65 anos (Idade média: 53,4 $\pm$ 9,55 anos).	O grupo probiótico recebeu um sachê de 10g ao dia composto de 14 cepas probióticas vivas de <i>Lactobacillus + Lactococcus</i> ( $6 \times 10^{10}$ UFC/g), <i>Bifidobacterium</i> ( $1 \times 10^{10}$ /g), <i>Propionibacterium</i> ( $3 \times 10^{10}$ /g) e gênero <i>Acetobacter</i> ( $1 \times 10^6$ /g) durante 8 semanas. Duas semanas antes do início do estudo, os pacientes foram instruídos a sessões individuais com um nutricionista para seguir um tratamento dieta de mudança de estilo de vida, conforme o National Cholesterol Education Program (NCEP). Além disso, os participantes foram instruídos a continuar com um tratamento anti-hiperglicêmico e receberam treinamento físico leve padronizado 1 hora por dia.	No grupo probiótico após a intervenção houve diminuição do índice hepático de gordura (p<0,001), AST (p<0,001), GGT (p= 0,001), TG (p=0,001), CT (p=0,001), LDL (p=0,004), VLDL (p = 0,033), TNF- $\alpha$ (p<0,001) e IL-6 (p=0,003)
Bakshimoghaddam <i>et al.</i> (2018)	102 participantes DHGNA divididos em três grupos: iogurte simbiótico (n=34), grupo de iogurte convencional (n=34) e grupo de controle (n=34) Faixa etária: $\geq 18$ anos (Média: 38,8 $\pm$ 9,0).	Os grupos de intervenção consumiram 300 g de iogurte simbiótico ou iogurte convencional diariamente por 24 semanas e receberam orientação para seguirem um estilo de vida saudável, de acordo com as diretrizes clínicas para sobrepeso e obesidade em adultos do National Institutes of Health (NIH) e da Associação Norte-Americana para o Estudo de obesidade. O grupo controle foi aconselhado a seguir um estilo de vida saudável por 24 semanas. Toda semana os participantes recebiam iogurtes convencionais ou simbióticos com 1,4% de gordura. Em ambos tipos de iogurte, culturas iniciais de <i>Streptococcus thermophilus</i> e <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> foram utilizadas. O iogurte simbiótico também continha 10 <sup>8</sup> UFC/mL <i>Bifidobacterium animalis subsp. Lactis</i> como probiótico e 1,5 g de inulina como prebiótico.	O grupo iogurte simbiótico, após a intervenção, apresentou diminuição no grau da DHGNA (p<0,001), em comparação com os outros grupos. As alterações nas concentrações séricas de ALT (p=0,008), AST (p<0,001), ALP (p=0,024) e GGT (P<0,001) foram significativamente diferentes entre os três grupos. O grupo simbiótico mostrou uma redução maior nas concentrações séricas dessas enzimas do que os grupos convencional e controle. O CT, TG, estado de oxidante total diminuíram significativamente e CTRP-5, GLP-2, capacidade antioxidante total e QUICKI aumentaram significativamente no grupo simbiótico comparado com o convencional.
Javadi <i>et al.</i> (2018)	75 adultos com DGHNA divididos em 4 grupos: probiótico (n=20), prebiótico (n=19), probiótico + prebiótico (n=17) e placebo (n=19). Faixa etária: 20 a 60 anos (Idade média: 42,00 $\pm$ 8,95).	O grupo probiótico recebeu 1 cápsula/dia de probiótico contendo: <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> $2 \times 10^7$ UFC/dia. O grupo prebiótico recebeu um sachê 10 g de inulina. Grupo probiótico e prebiótico recebeu 1 sachê contendo: <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> $2 \times 10^7$ UFC/dia e 10 g de inulina. Todos os tratamentos foram ministrados por 3 meses.	O grupo probiótico + prebiótico após a suplementação de três meses apresentou redução significativa na PCR (p=0,01), MDA (p=0,01), capacidade antioxidante total (p =0,01). O grupo prebiótico apresentou apenas diminuição do MDA (p=0,01). O grupo probiótico diminuiu MDA (p=0,01) e a capacidade antioxidante total (p =0,01).
Duseja <i>et al.</i> (2019)	30 pacientes com DGHNA foram randomizados para receber probiótico (n=17) ou placebo (n=13). Faixa etária: $\geq 18$ anos (Idade média: 38 $\pm$ 10 anos).	O grupo probiótico recebeu 2 cápsulas ao dia (cada cápsula continha 112,5 bilhões de bactérias vivas, liofilizadas, lácticas e bifidobactérias, <i>lactobacillus paracasei</i> , <i>lactobacillus plantarum</i> , <i>lactobacillus acidophilus</i> , <i>lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> , <i>bifidobacterium longum</i> , <i>bifidobacterium infantis</i> , <i>bifidobacterium breve</i> e <i>streptococcus thermophilus</i> ) durante 12 meses. Todos os pacientes foram orientados a realizar modificações no estilo de vida e aconselhados a fazer exercícios físicos regulares. Pacientes com sobrepeso ou obesidade foram orientados a reduzir 5% a 10% do peso ( $\leq 1,6$ kg / semana) com a ajuda de uma dieta hipocalórica com redução de 30% na ingestão de calorias, diminuindo a ingestão de carboidratos e gorduras.	O grupo probiótico, após a suplementação, diminuiu escore de atividade da DHGNA (p=0,004), balonamento hepatocelular (p=0,05), fibrose hepática (p=0,018) e ALT (p=0,046), leptina (p=0,006), TNF- $\alpha$ (p=0,016) e endotoxinas (p=0,017) e melhora na classificação da esteatose hepática (p = 0,026).

Legenda: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CC: circunferência da cintura; CT: colesterol total; CTRP-5: proteína 5 relacionada ao TNF do complemento-c1q; DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica; EHNA: esteato-hepatite não alcoólica; GGT: gamaglutamiltransferase; GLP-2: peptídeo semelhante ao glucagon-2; IL-6: interleucina 6; IMC: Índice de massa corporal; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; MDA: malondialdeído; NF-kb: factor nuclear kappa beta – proteína 65; PCR: proteína C reativa; QUICKI: sensibilidade quantitativa à insulina; TG: triglicérides; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral; UFC: unidade formadora de colônia; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade.

Fonte: As autoras, 2020.

A Tabela 2 expõe a distribuição dos estudos selecionados, apresentando as produções científicas acerca da eficácia da suplementação de probióticos e simbióticos em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. A população nos estudos variou de 30 a 138 participantes, com tempo de intervenção de 8 semanas a 12 meses. Os parâmetros mais avaliados foram as enzimas hepáticas (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase), perfil lipídico (colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade, triglicerídeos), fator de necrose tumoral, grau de esteatose, fibrose hepática e índice de gordura corporal, entretanto nem todos os estudos avaliaram esses parâmetros de maneira primária.

Os outros parâmetros avaliados com menor frequência foram: peso, percentual de gordura, lipoproteína de muito baixa densidade, endotoxinas, interleucina 6, leptina, proteína C reativa, ácido úrico, capacidade/estado antioxidante total, malondialdeído, factor nuclear kappa beta – proteína 65, glicemia em jejum, sensibilidade quantitativa à insulina e proteína 5 relacionada ao TNF do complemento-c1q.

As cepas probióticas do gênero *Lactobacillus* e gênero *Bifidobacterium* foram usadas em todos os estudos, seguidas do *Streptococcus thermophilus* em sete estudos. Utilizaram também os gêneros *Lactococcus* e *Acetobacter*, com apenas um estudo cada. A dose variou de  $10^7$  a  $10^{10}$  unidades formadoras de colônia (UFC). Os prebióticos mais empregados na composição dos simbióticos foram frutooligossacarídeos em cinco estudos, inulina em três pesquisas e apenas um estudo utilizou goma guar.

## DISCUSSÃO

A DHGNA é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica, afetando, atualmente, aproximadamente 25% dos adultos da população mundial e quase 70% dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. A DHGNA ocorre com mais frequência em homens do que em mulheres, e geralmente afeta adultos de meia-idade e idosos em razão de os principais fatores de risco (sobrepeso, obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia e sedentarismo), associados ao seu desenvolvimento e progressão, aumentarem a prevalência com o avanço da idade (MANTOVANI; TARGHER; ZOPPINI, 2020).

Em crianças e adolescentes a etiologia mais comum da DHGNA é a obesidade, aproximando-se de 10% da população pediátrica geral e 34% na população pediátrica obesa, principalmente nos países industrializados. Além da obesidade, a suscetibilidade

de genética e fatores ambientais são sugeridos como causas precoces da DHGNA. Em razão da lesão no tecido hepático em decorrência da doença, as crianças e adolescentes com DHGNA afetados podem apresentar a doença hepática avançada mais cedo na idade adulta e comorbidades, como a síndrome metabólica e doença cardiovascular ao longo da vida (GOLDNER; LAVINE, 2020).

Já Tagliari *et al.* (2017) afirmam que o desenvolvimento da DHGNA envolve duas fases: na primeira fase ocorre o armazenamento inadequado de lipídios ou acúmulo ectópico no fígado; na segunda fase o estresse oxidativo provoca lesão dos hepatócitos e leva ao desenvolvimento da inflamação. Em decorrência da alteração fisiológica do fígado, células inflamatórias são ativadas, ocorrendo alterações dos mecanismos de controle e da ativação dos fatores derivados do intestino, ocasionando o desequilíbrio na microbiota intestinal.

De acordo com Ferolla *et al.* (2016), a microbiota intestinal pode desempenhar um papel na patogênese da esteatose hepática em decorrência da liberação de lipopolissacarídeo (LPS), uma endotoxina que aumenta a produção de etanol e que ativa citocinas inflamatórias nas células epiteliais luminais e macrófagos hepáticos. Segundo Kobylak *et al.* (2018), o LPS, ao ativar as citocinas inflamatórias, resulta na produção de espécies de radicais livres no fígado que contribuem para o desenvolvimento e progressão da DHGNA e EHNA. Em virtude de as endotoxinas ativarem as células de Kupffer presentes no fígado, como consequência ocorre o aumento da produção de TNF- $\alpha$  e IL-6, que contribuem para o início da fibrose hepática.

A realização da modulação da microbiota intestinal com prebióticos (carboidratos não digeríveis, com efeitos benéficos, pois estimulam seletivamente o crescimento e/ou a atividade das bactérias gram-positivas e suprimem as bactérias gram-negativas residentes no cólon), probióticos (microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro) e simbióticos (combinação de probióticos e prebióticos) estimula seletivamente o crescimento, ativando o metabolismo de bactérias promotoras de saúde e exercendo efeitos benéficos na progressão da DHGNA (MA; ZHOU; LI, 2017; FEROLLA, 2017).

Nesse sentido, Famouri *et al.* (2017) avaliaram a suplementação com probióticos e mudança no estilo de vida em crianças e adolescentes obesos com DHGNA. Após a intervenção houve redução significativa do grau de esteatose no grupo intervenção (53%) em relação ao grupo placebo (16,5%), conforme a ultras-

sonografia. O probiótico utilizado no presente estudo reduziu as concentrações de AST e ALT, e os níveis de ambos os marcadores foram significativamente mais baixos no grupo probiótico do que no grupo placebo. O composto probiótico utilizado no presente estudo teve efeito significativo na CC, mas não houve alterações significativas no peso e no IMC. Segundo os autores, na literatura os resultados são controversos em relação ao impacto dos probióticos no IMC e na CC. Alguns estudos indicaram efeito benéfico, enquanto outros não confirmaram a melhora do perfil antropométrico.

Resultados semelhantes observados por Kobylak *et al.* (2018) ao avaliarem os benefícios da suplementação de probióticos em adultos com DHGNA e IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, identificaram, após a intervenção, que ocorreu redução significativa do índice hepático de gordura em comparação com o grupo placebo nos desfechos secundários. Os probióticos reduziram significativamente a atividade de AST e GGT, mas não houve alteração de ALT em relação aos marcadores de inflamação sistêmica crônica. Apenas os níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 mudaram significativamente entre grupos. Os participantes, entretanto, eram portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 além DHGNA, diferentemente dos outros estudos avaliados.

De acordo com Sweet, Khoo e Nguyen (2017), o diagnóstico de DHGNA requer confirmação da esteatose mediante ultrassonografia ou biópsia na ausência de uso significativo de álcool e exclusão de outras doenças, como hepatite viral, hemocromatose, doença de Wilson, autoimunes e lesão hepática iatrogênica. O diagnóstico é geralmente sugerido em pacientes assintomáticos, com base nos níveis séricos elevados das enzimas hepáticas na triagem de exames laboratoriais, sendo solicitadas imagens adicionais para avaliar a presença de esteatose ou fibrose. Em estágios mais avançados, a biópsia é necessária para determinar a gravidade do dano hepático com base no grau ou estágio patológico.

Nesse aspecto, a pesquisa de Duseja *et al.* (2019), após o término da suplementação de probióticos, avaliou, por meio de biópsia, a eficácia dos probióticos na melhoria da histologia hepática dos adultos com DHGNA. O grupo probiótico diminuiu significativamente o escore de atividade da DHGNA, balonamento hepatocelular e fibrose hepática. Além das melhorias na histologia hepática, os pacientes do grupo probiótico apresentaram maior redução na ALT sérica e melhora no perfil de citocinas (TNF- $\alpha$  e endotoxinas) em comparação aos pacientes que receberam placebo. Não houve, entretanto, alteração significati-

va no peso corporal ou nos componentes da síndrome metabólica (perfil lipídico, hipertensão e glicemia em jejum).

O estudo de Çakir *et al.* (2017) comparou crianças saudáveis com crianças com DHGNA. Ao avaliar os parâmetros antropométricos, enzimas hepáticas e perfil lipídico, pacientes com DHGNA tinham elevados níveis de etanol, inflamação sistêmica e permeabilidade intestinal quando comparados a crianças saudáveis. Após a suplementação com simbióticos e mudanças de estilo de vida, as crianças com DHGNA apresentaram diminuição significativa do IMC, percentual de gordura, escore-z do IMC, colesterol total, LDL, TNF- $\alpha$ , PCR, etanol e estado antioxidante total. Ao avaliar as enzimas hepáticas ALT e AST, no entanto, a diminuição, após 4 meses de intervenção, não foi significativa. Corroborando a pesquisa de Asgharian *et al.* (2016) com adultos com DHGNA, após 8 semanas de suplementação de probióticos não houve alterações significativas nos níveis de ALT, AST e PCR, no entanto verificou-se melhora do grau de esteatose. O grupo simbiótico apresentou diminuição no grau da DHGNA, e 50% dos indivíduos com grau 1 diminuíram para grau zero após o uso de simbióticos.

Conforme Scheid *et al.* (2018), a elevação das aminotransferases na DHGNA ocorre em decorrência da necessidade de reações aumentadas de transaminação para lidar com o distúrbio metabólico hepático (o acúmulo anormal de triglicerídeos), também associado ao aumento da gliconeogênese e resistência à insulina. O fígado, para manter a homeostase, aumenta positivamente ASL e ALT, levando a mudanças nas quantidades de aminoácidos liberados na circulação.

Sato *et al.* (2015) citam que o estresse oxidativo é considerado um dos fatores principais no aparecimento e desenvolvimento da DHGNA para EHNA, e a terapia antioxidante é um tratamento promissor, principalmente com a suplementação de vitamina E. Acredita-se que esta atue como um agente antioxidante e possibilite efeitos benéficos. Ekhlesi *et al.* (2017), avaliaram a suplementação isolada de simbióticos, alfa-tocoferol e associação destes por 8 semanas em pacientes com DHGNA. Após a intervenção, os dois grupos (grupo simbiótico e grupo simbiótico+alfa-tocoferol) que receberam simbiótico apresentaram redução significativa nas enzimas hepáticas (ALT, ALP, AST), TNF $\alpha$  e pressão arterial sistólica em comparação com o grupo controle. Nos níveis de óxido nítrico e pressão sanguínea diastólica não apresentaram alterações significativas.

Dois estudos presentes na Tabela 2 avaliaram a suplementação de simbiótico na EHNA um estágio mais avançado da DHGNA. Na pesquisa de Ferolla *et al.* (2016), adultos com EHNA receberam  $1 \times 10^8$  UFC de *L. reuteri* e 4 g de goma de guar parcialmente hidrolisada e inulina (duas vezes por dia). Além da suplementação, houve intervenção dietética, e após três meses houve redução significativa do grau de esteatose hepática, peso, índice de massa corporal, circunferência da cintura e ácido úrico; não houve alteração nas enzimas hepáticas e perfil lipídico. Diferentemente do estudo de Manzhali *et al.* (2017), os participantes com EHNA, após intervenção com simbiótico composto por múltiplas cepas probióticas e frutooligosacarídeos por 12 semanas, apresentaram diminuição significativa nos níveis de ALT, AST, colesterol, fibrose hepática e IMC em comparação com o grupo controle.

A pesquisa de Asgharian *et al.* (2017) avaliou os efeitos da suplementação de simbióticos sobre a composição corporal e perfil lipídico em adultos DHGNA com média de IMC  $29.58 \pm 0.76$  (sobrepeso/obesidade). Após a intervenção de 8 semanas o grupo simbiótico apresentou diminuição significativa do peso, gordura corporal e colesterol total. Não houve mudanças significativas no TG, HDL, glicemia em jejum, CC e IMC. Diferentemente destes autores, Mofidi *et al.* (2017) analisaram a suplementação de simbióticos em indivíduos com DHGNA com  $IMC \leq 25$  kg/m<sup>2</sup> (eutróficos) por 28 semanas. Após a intervenção o grupo simbiótico apresentou redução significativa da esteatose hepática, fibrose hepática, AST, colesterol total, glicemia em jejum, triglicerídeos e PCR, NF- $\kappa$ B p65. Os outros parâmetros analisados – insulina, HOMA-IR, HDL, LDL – não apresentaram alterações significativas em comparação com o grupo placebo.

Samy e Hassanian (2011) citam que a paraoxonase antioxidante hepática 1 (PON1) é uma enzima associada à síntese de HDL principalmente no fígado, e que na doença hepática crônica níveis séricos de PON1 diminuem. A redução da atividade do PNO1 está associada ao metabolismo alterado das lipoproteínas, com a diminuição significativa HDL-colesterol e aumento dos níveis de LDL-colesterol.

Nesse contexto, Javadi *et al.* (2018) avaliou os efeitos da suplementação de prebióticos probióticos e simbióticos no estresse oxidativo e marcadores inflamatórios em portadores de DGHNA. O grupo que recebeu probiótico + prebiótico (simbiótico) apresentou resultados significativos na maioria dos parâmetros avaliados. Houve redução significativa na PCR, malon-

dialdeído (MDA) e capacidade antioxidante total. Nenhum dos grupos apresentou, entretanto, diminuição significativa do IL-6 e TNF- $\alpha$ .

De acordo Samy e Hassanian (2011), oxidação de ácidos graxos livres resulta no processo de peroxidação lipídica; produtos finais desta produzem o MDA; este apresenta propriedades pró-inflamatórias e profibrogênicas que podem agravar a lesão hepatocelular. O aumento dos produtos da peroxidação lipídica em pacientes com DHGNA cria e amplifica o estresse oxidativo, ocasionado o desequilíbrio entre antioxidantes e pró-oxidantes. Por sua vez, o estresse oxidativo pode causar lesões hepáticas, levando ao desenvolvimento de EHNA.

Além da suplementação em cápsulas, os probióticos e simbióticos podem ser consumidos de diversas formas, como iogurte, leites fermentados, queijos e outros alimentos fermentados (SÁEZ-LARA *et al.*, 2016). No estudo de Bakhshimoghaddam *et al.* (2018) foi avaliado os benefícios de um iogurte simbiótico com *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* como probiótico e inulina em portadores de DHGNA. Após 24 semanas o grupo que recebeu o iogurte simbiótico apresentou diminuição no grau da DHGNA e enzimas hepáticas (AST, AGL e ALP), aumento da CTRP-5, GLP-2, capacidade antioxidante total e sensibilidade quantitativa à insulina (QUICKI) em comparação com os outros grupos (iogurte convencional e controle). Não houve alteração significativa na insulina sérica.

Nos estudos de Famouri *et al.* (2017), Kobylak *et al.* (2018), Duseja *et al.* (2019), Ferolla *et al.* (2016), Manzhali *et al.* (2017) e Asgharian *et al.* (2017), além da suplementação de probióticos ou simbióticos, os participantes foram orientados a seguir um estilo de vida saudável realizando uma dieta prescrita e prática de atividade física. Segundo, Cicero, Colletti e Bellentani (2018), na ausência de tratamento farmacológico específico o principal tratamento da DHGNA, atualmente, é melhoria do estilo de vida por intermédio da alimentação e da prática de atividades físicas. Como os fatores de risco da DHGNA são semelhantes aos das doenças cardiovasculares (DCVS), as sugestões para o tratamento são as mesmas sugeridas pelas diretrizes para a prevenção das DCVS.

É importante mencionar as limitações da presente revisão. A busca restringiu-se apenas aos periódicos indexados nas bases de dados MedLine via PubMed, Web Of Science e Scopus e os estudos encontrados apresentaram heterogenicidade das amostras (tamanho, faixa etária, etnia), parâmetros avaliados e intervenções (composição dos probióticos e simbióticos utilizados e mudança no estilo de vida).

## CONCLUSÃO

A suplementação de probióticos e simbióticos tem apresentado resultados promissores na DHGNA. A maioria dos ensaios clínicos analisados demonstrou redução da concentração sérica das enzimas hepáticas (AST e ALT), melhora do perfil lipídico e diminuição do grau de esteatose hepática. Há, entretanto, ainda, poucos ensaios clínicos publicados, e os estudos foram realizados com diferentes espécies de cepas probióticas e prebióticos, dose e tempo de intervenção, portanto não há uma indicação específica para a suplementação. Sugere-se realização de mais estudos com a finalidade de esclarecer a efetividade dos probióticos e simbióticos na DHGNA.

## REFERÊNCIAS

- ASGHARIAN, A. *et al.* The effect of symbiotic supplementation on liver enzymes, c-reactive protein and ultrasound findings in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a clinical trial. *International Journal of Preventive Medicine*, v. 7, 2016.
- ASGHARIAN, A. *et al.* The effect of synbiotic supplementation on body composition and lipid profile in patients with nafld: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial study. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, v. 19, n. 4, 2017.
- BAKSHIMOGHADDAM, F. *et al.* Daily consumption of synbiotic yogurt decreases liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *The Journal of nutrition*, v. 148, n. 8, p. 1.276-1.284, 2018.
- CAKIR, M. *et al.* Effects of long-term synbiotic supplementation in addition to lifestyle changes in children with obesity-related non-alcoholic fatty liver disease. *Turkish Journal of Gastroenterology*, v. 28, n. 5, p. 377-383, 2017.
- CICERO, A. F. G.; COLLETTI, A.; BELLENTANI, S. Nutraceutical approach to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): the available clinical evidence. *Nutrients*, v. 10, n. 9, p. 1153, 2018.
- COTRIM, H. P. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian society of hepatology consensus. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 53, n. 2, p. 118-122, 2016.
- DUSEJA, A. *et al.* High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastroenterology*, v. 6, n. 1, 2019.
- EKHLASI, G. *et al.* Effects of symbiotic and vitamin E supplementation on blood pressure, nitric oxide and inflammatory factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Excli Journal*, v. 16, p. 278, 2017.
- FAMOURI, F. *et al.* Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 64, n. 3, p. 413-417, 2017.
- FEROLLA, S. M. Microbiota intestinal e doença gordurosa hepática. *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*, ed. 72, 2017.
- 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*, v. 8, n. 7, p. 397, 2016.
- GOLDNER, D.; LAVINE, J. E. NAFLD in Children: Unique Considerations and Challenges. *Gastroenterology*, v. 158, n. 7, p. 1.967-1.983, 2020.
- JAVADI, L. *et al.* Pro-and prebiotic effects on oxidative stress and inflammatory markers in non-alcoholic fatty liver disease. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, v. 27, n. 5, p. 1031, 2018.
- KOBYLIAK, Nazarii *et al.* A multi-strain probiotic reduces the fatty liver index, cytokines and aminotransferase levels in NAFLD patients: evidence from a randomized clinical trial. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, v. 27, n. 1, p. 41-49, 2018.
- MA, J.; ZHOU, Q.; LI, H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: insights on mechanisms and therapy. *Nutrients*, v. 9, n. 10, p. 1.124, 2.017.
- MANTOVANI, A.; TARGHER, G.; ZOPPINI, G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Implications for Older Adults with Diabetes. *Clinics in Geriatric Medicine*, v. 36, n. 3, p. 527-547, 2020.
- MANZHALLI, E. *et al.* Treatment efficacy of a probiotic preparation for non-alcoholic steatohepatitis: a pilot trial. *Journal of Digestive Diseases*, v. 18, n. 12, p. 698-703, 2017.
- MOFIDI, F. *et al.* Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *British Journal of Nutrition*, v. 117, n. 5, p. 662-668, 2017.
- MOHER, D. *et al.* Prisma statement. *Epidemiology*, v. 22, n. 1, p. 128, 2011.
- NOBILI, V. *et al.* Bifidobacteria and lactobacilli in the gut microbiome of children with non-alcoholic fatty liver disease: which strains act as health players? *Archives of Medical Science: AMS*, v. 14, n. 1, p. 81, 2018.
- ROEVER, L. Compreendendo os estudos de revisão sistemática. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 15, n. 2, p. 127-130, 2017.
- SÁEZ-LARA, M. J. *et al.* Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 6, p. 928, 2016.
- SAMY, W.; HASSANIAN, M. A. Paraoxonase-1 activity, malondialdehyde and glutathione peroxidase in non-alcoholic fatty liver disease and the effect of atorvastatin. *Arab Journal of Gastroenterology*, v. 12, n. 2, p. 80-85, 2011.
- SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007.

SATO, K. *et al.* Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*, v. 31, n. 7-8, p. 923-930, 2015.

SCHEID, L. *et al.* Nutrição na doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica: uma revisão integrativa. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 22, n. 2, 2018.

SWEET, P. H.; KHOO, T.; NGUYEN, S. Nonalcoholic fatty liver disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 44, n. 4, p. 599-607, 2017.

TAGLIARI, E. *et al.* Impacto do uso de simbiótico na doença hepática gordurosa não alcoólica em modelo de ratos. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 211-215, 2017.

VERAS Rafael dos Santos Cruz. Perfil das doenças hepáticas crônicas no ambulatório do Unifeso. *Cadernos da Medicina – Unifeso*, v. 1, n. 1, 2018.