

Efeitos do uso da suplementação de probióticos na doença hepática gordurosa não alcoólica

Effects of the use of probiotic supplementation in non-alcoholic fatty liver disease

DOI:10.34119/bjhrv5n6-128

Recebimento dos originais: 28/10/2022

Aceitação para publicação: 30/11/2022

Lázaro Ricardo Curvelo Ávila Góis

Graduando em Medicina

Instituição Universidade Tiradentes ((UNIT) - SE

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE,

E-mail: lr27420@gmail.com

Leda Maria Delmondes Freitas Trindade

Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe

Instituição: Universidade Tiradentes ((UNIT) - SE

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE

E-mail: ledeltrin@gmail.com

Maria Adriely Cunha Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes ((UNIT) - SE

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE

E-mail: mariaadrielycunha@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), é uma doença silenciosa e progressiva que cursa com acúmulo de gordura nos hepatócitos em indivíduos abstêmios de álcool, sendo bastante prevalente no mundo, estando associada muitas vezes com doenças cardiovasculares e Diabetes Mellitus. Esta enfermidade apresenta um espectro que varia deste um acúmulo de gordura sem causar inflamação até formação de fibrose e cicatrização, podendo evoluir com cirrose e posterior hepatocarcinoma. **Objetivo:** avaliar o uso da suplementação de probióticos na esteatose hepática não alcoólica e seu efeito em parâmetros metabólicos, de função hepática e inflamatório. **Métodos:** o presente estudo consiste em uma revisão sistemática realizada a partir de estudos selecionados das bases de dados PMC, BVS e SciELO. Depois de aplicar os critérios de inclusão e exclusão, se definiram 24 artigos para compor a base de dados deste estudo. **Resultados:** a suplementação com probióticos demonstrou resultados promissores diminuindo os níveis de enzimas hepáticas, além da melhora do perfil lipídico. As cepas mais utilizadas foram as do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* que estiveram ambos presentes em (n=20) 83.3% dos estudos. **Conclusão:** a Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) tornou-se uma doença de prevalência mundial, o uso de probióticos e simbióticos vem demonstrando resultados positivos nesta doença. Contudo ainda não se tem um consenso sobre o assunto sendo necessário mais pesquisas para suprir essa questão.

Palavras-chaves: hepatopatia gordurosa não alcoólica, probióticos, suplementação, microbioma intestinal.

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a silent and progressive disease that causes accumulation of fat in hepatocytes in alcohol-free individuals, being quite prevalent in the world, being often associated with cardiovascular diseases and Diabetes Mellitus 2. This disease has a spectrum that ranges from fat accumulation without causing inflammation to fibrosis formation and scarring, and may progress to cirrhosis and later hepatocarcinoma. **Objective:** to evaluate the use of probiotic supplementation in non-alcoholic fatty liver disease and its effect on metabolic, liver function and inflammatory parameters. **Methods:** the present study consists of a systematic review based on selected studies from the PMC, VHL and SciELO databases. After applying the inclusion and exclusion criteria, 24 articles were defined to compose the database of this study. **Results:** supplementation with probiotics showed promising results by decreasing liver enzyme levels, in addition to improving the lipid profile. The most used strains were the Bifidobacterium and Lactobacillus genus, which were both present in (n=20) 83.3% of the studies. **Conclusion:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a disease of worldwide prevalence, the use of probiotics and symbiotics has shown positive results in this disease. However, there is still no consensus on the subject and further research is needed to address this issue.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, probiotics, supplementation, gut microbiome.

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é atualmente a causa mais comum de doença hepática crônica no mundo, transformando-se em uma séria preocupação para a saúde. Está veio como resposta a epidemia da obesidade, padrões alimentares pouco saudáveis e estilos de vida sedentários (CHALASANI et al., 2018). A DHGNA é uma comorbidade complexa que envolve fatores ambientais e predisposição genética (DAY, SAKSENA., 2002). Mudanças na composição da microbiota intestinal, do metabolismo microbiano além de alteração na atividade da barreira intestinal são cofatores adicionais que podem contribuir para a progressão da DHGNA (LLOPIS et al., 2016).

A DHGNA é representada por espectro que vai desde um fígado gorduroso não alcoólico (NAFL) a esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Na NAFL, está presente o acúmulo de gordura sem evidência de inflamação importante, enquanto na NASH, está associada à inflamação hepática, fibrose e formação de cicatriz, podendo progredir à cirrose e carcinoma hepatocelular (YOUNOSSI et al., 2016).

De acordo com a Food and Agriculture Organization of the United States (FAO), os probióticos são definidos como uma cultura de microrganismos vivos que pode trazer benefícios à saúde do hospedeiro se consumidos em quantidades e duração adequadas (MIRAGHAJANI et al., 2012). Os prebióticos são componentes de fibras alimentares

fermentáveis, e não digeríveis que afetam benéficamente hospedeiro. Já os simbióticos referem-se à combinação de probióticos e prebióticos em uma forma de sinergismo.

Estudos atuais mostraram que o uso de prebióticos e probióticos pode modular a microbiota intestinal em várias doenças, incluindo DHGNA nos últimos anos (IACONO et al., 2013), as pesquisas científicas tem dedicado cada vez mais atenção ao eixo intestino-fígado, com pesquisas envolvendo a modulação da microbiota com a utilização de probióticos e simbióticos; estes têm sido considerados promissores no tratamento da DHGNA por regularem a microbiota intestinal, melhorarem a função da barreira intestinal e demonstrarem efeitos nos quesitos imuno-modulação, anti-inflamação e metabólico, diminuindo os parâmetros inflamatórios e reduzindo o estresse oxidativo (FEROLLA et al., 2017).

Esse estudo se propõe a apresentar uma revisão sistemática a respeito do uso de probióticos na esteatose hepática não alcoólica.

2 MATERIAL E MÉTODOS

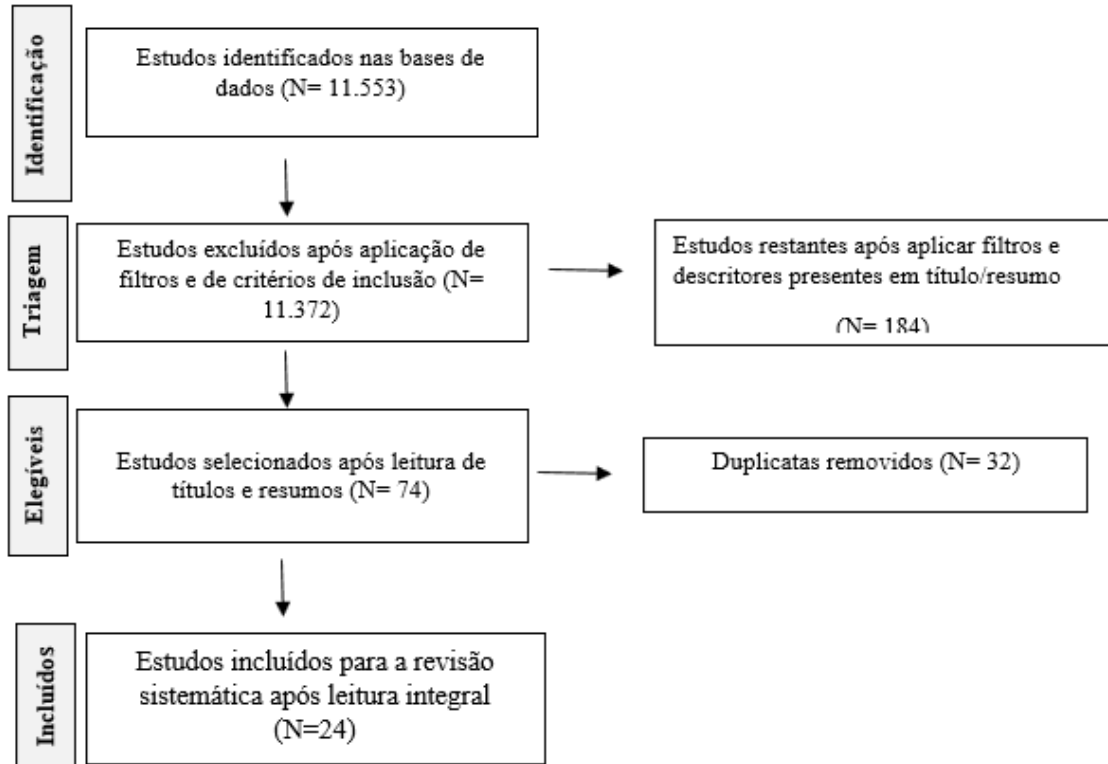
Trata-se de um estudo quantitativo, retrospectivo e documental sobre efeitos do uso da suplementação de probióticos e simbióticos na Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica por meio de uma revisão sistemática de artigos publicados no período de 2012 a 2022. A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed Central[®] (PMC), Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) por meio dos descritores: Probiotics (D1); Synbiotics (D2); Non-alcoholic Fatty Liver Disease (D3); Non-Alcoholic Steatohepatitis (D4). A fim de ampliar o número de artigos encontrados foi empregado o operador Booleano “AND” e as variações D1 AND D3, D1 AND D4, D2 AND D3, D2 AND D4.

Foram utilizados como critérios de inclusão: estudos analíticos (transversais, caso-controle, coorte e ecológico) e experimentais (ensaio clínico randomizado, ensaio de campo e ensaio comunitário) publicados entre 2012 a 2022; presença de descritores em título ou resumo e texto completo independentemente do idioma; que estivessem incluídos nos estudos as seguintes variáveis: idade, sexo, IMC, atividade de enzimas hepática, perfil lipídico, interleucina (TNF alfa e IL6). Foram excluídos os artigos com dados incompletos, artigos de revisão de literatura, editoriais, comentários, metanálises e relatos de casos.

A amostra total foi composta de 11.553 artigos sendo 10.778 da PMC, 772 da BVS e 3 da SciELO. Ao aplicar os critérios de exclusão e os filtros de busca foram excluídos 10.669 artigos do PMC, 700 da BVS e 3 da Scielo, totalizando 181 estudos. Desses estudos foram excluídos os títulos e os resumos (107), e dos 74 restantes foram excluídos os artigos duplicados

(32), dos 42 artigos restantes, realizou-se a leitura integral de todo o conteúdo sendo incluído apenas 24 artigos para compor a amostra final para o presente estudo (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA do estudo.



A seleção dos artigos ocorreu de forma independente por dois revisores. Aplicou-se o índice kappa e obteve-se um valor de 0,7852, o que, segundo Landis e Koch (1977), é interpretado como uma forte concordância, razão pela qual a revisão sistemática pode ocorrer. (Tabela 1).

Tabela 1. Índice Kappa.

Índices	Categoria 1*	Categoria 2**
Kappa da categoria	0.7852	0.7852
Erro padrão do Kappa da categoria	0.062	0.0605
Intervalo de 95% de confiança do Kappa da categoria	Sup: 0.9067 Inf: 0.6637	Sup: 0.9039 Inf: 0.6665

*Artigos incluídos no estudo **Artigos excluídos do estudo

Após aplicar o índice de Kappa para analisar o índice de contingência entre revisores (n=2) a seleção dos artigos ocorreu de forma independente, e se o valor determinasse, por

exemplo, falta de concordância, pobre ou concordância moderada, um terceiro revisor seria selecionado. Portanto, este escolheria um artigo no ponto de intersecção dos dois revisores anteriores com o objetivo de eliminar a discrepância inicial. (Tabela 2)

Tabela 2. Índice de contingência.

		Revisor R		
		Cat. 1- Sim	Cat. 2- Não	Total
Revisor ML	Cat. 1- Sim	22	4	26
	Cat. 2- Não	8	11.519	11.527
	Total	30	11.523	11.553

Fonte: dados da pesquisa, 2021.

3 RESULTADOS

A extração dos dados foi realizada de cada artigo mediante as variáveis escolhidas, contendo informações sobre autores, ano de publicação, tipo de estudo, país, revista, tipos de cepas. Além de idade, IMC, sexo e parâmetros laboratoriais como Ast, Alt, Colesterol total, triglicérides, TNF- alfa e IL-06. Os estudos selecionados foram organizados em tabelas de acordo com as variáveis identificadas.

De acordo com a Tabela 3, observa-se que (n=5) 20.8% da produção científica sobre a temática estudada foi publicada em 2020, e (n=2) 8.3% em 2021 e 2019. O tipo de estudo mais utilizado foi o ensaio clínico controlado (n=23) 95.8%, sendo apenas (n=1) 4.2% estudo observacional. Em relação aos periódicos que publicaram artigos sobre a temática, observou-se uma dispersão, pois os estudos foram publicados em diferentes periódicos, sendo que Nutrients teve (n=2) 8.3% junto com Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition.

O país que mais realizou pesquisas sobre os efeitos dos probióticos e simbióticos na DHGNA foi o Irã (n=9) (37,5%), seguido pela Itália (n=3) 12,5%. Em relação aos tipos de cepas mais utilizados as do gênero Bifidobacterium e Lactobacillus estiveram ambos presentes em (n=20) 83.3% dos estudos como probióticos e *Streptococcus thermophilus* em (n=10) 41.6%.

A Tabela 4 expõe um (n=4) 16,6% estudos envolvendo crianças com idades entre 10 a 12 anos. Um (n=20) 83.3% com pacientes adultos e com idades variando entre 30 a 40 (n=4) 16.6%, 41 a 50 (n=13) 54.1%, e mais de 50 anos (n=4) 16.6%. Em relação ao sexo dos pacientes em 62.5% dos artigos (n=15) predominou o masculino, e em (n=9) 37.5% foi divisão igualitária

ou predomínio de mulheres. Quanto ao IMC em (n=9) os pacientes apresentavam o valor até 29.9kg/m², 37.5%, em (n=14) valor até 34.9kg/m², 58.3% e apenas (n=1) valor de IMC até 24.9kg/m², 4.16%.

Na tabela 05 os parâmetros avaliados foram as enzimas hepáticas em (n=21) 87.5%, Alt em (n=23) 95.8%. Perfil lipídico, com Colesterol total em(n=16) 66.6% e triglicerídeos em (n=17) 70.8%. Além de fatores inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa (n=10) 41.6% e interleucina 6 (n=4) 16.6%. Os prebióticos mais empregados na composição dos simbióticos foram frutooligossacarídeos (n=8) 66.6%, inulina em (n=3) 25% e apenas (n=1)8.3%, utilizou goma guar.

Tabela 3 Características dos estudos selecionados para revisão.

Artigo	Revista	Tipo de estudo	Local de estudo	Tipos de cepas
<u>Mohamad Nor, Mohamad Hizami et al., 2021</u>	Nutrients	Ensaio clínico controlado	Malásia	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus lactis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum
<u>Cai, Gen-Shen et al., 2020</u>	Medicine (Baltimore)	Estudo observacional	China	Bifidobacterium, Lactobacillus e Enterococcus Powder
Egresi, Anna et al., 2020	<u>Orv Hetil</u>	Ensaio clínico controlado	Hungria	<i>Streptococcus termofilus, Lactobacillus bulgaricus</i>
<u>Duseja, Ajay et al., 2019</u>	<u>BMJ Open Gastroenterol</u>	Ensaio clínico controlado	Índia	<i>Lactobacillus paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidófilos, Lactobacillus delbrueckii, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium breve, Streptococcus thermophilus</i>
<u>Alisi, A et al., 2014</u>	<u>Aliment Pharmacol Ther</u>	Ensaio clínico controlado	Itália	<i>Streptococcus thermophilus, B. breve, B. infantis, B. longum, Lactobacillus Acidophilus, L. plantarum, L. paracaseie, L. Delbrueckii</i>
<u>Wong, Vincent Wai-Sun et al., 2013</u>	<u>Ann Hepatol</u>	Ensaio clínico controlado	Hong Kong	<i>Lactobacillus plantarum, Lactobacillus deslbrueckii, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus e Bifidobacterium bifidum</i>
<u>Bakhshimoghaddam, Farnush et al., 2018</u>	<u>J Nutr</u>	Ensaio clínico controlado	Irã	<i>Streptococcus thermophilus e Lactobacillus delbrueckii, Bifidobacterium animalis</i>
<u>Kobyliak, Nazarii et al., 2018</u>	<u>J Gastrointestin Liver Dis</u>	Ensaio clínico controlado	Ucrânia	Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactococcus, Propionibacterium
<u>Manzhali, Elina et al., 2017</u>	<u>J Dig Dis</u>	Ensaio clínico controlado	Ucrânia	<i>Lactobacillilli, Bifidobacteria e Streptococcus thermophilus</i>
<u>Sepideh, Abbaszadeh et al., 2016</u>	<u>J Am Coll Nutr</u>	Ensaio clínico controlado	Irã	<i>Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus bulgaricus, B. breve, B. longum, Streptococcus thermophilus</i>

<u>Chong, Pui Lin et al.</u> , 2021	<u>BMC Gastroenterol</u>	Ensaio clínico controlado	Reino Unido	<i>Streptococcus thermophilus, B. breve, B. infantis, B. longum, Lactobacillus Acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, L. Delbrueckii</i>
<u>Behrouz, Vahideh et al.</u> , 2020	<u>J Food Sci</u>	Ensaio clínico controlado	Irã	<i>Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, B. longum, B. Breve</i>
<u>Abhari, Khadijeh et al.</u> , 2020	<u>Clin Nutr ESPEN</u>	Ensaio clínico controlado	Irã	<i>Bacillus coagulans</i>
<u>Eslamparast, Tannaz et al.</u> , 2014	<u>Am J Clin Nutr</u>	Ensaio clínico controlado	Irã	<i>Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum e Lactobacillus bulgaricus</i>
<u>Mofidi, Fatemeh et al.</u> , 2017	<u>Br J Nutr</u>	Ensaio clínico controlado	Irã	<i>Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum e Lactobacillus bulgaricus</i>
<u>Çakir, Murat et al.</u> , 2016	<u>Turk J Gastroenterol</u>	Ensaio clínico controlado	Turquia	(<i>Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, and Lactobacillus casei</i>)
<u>Sang Bong Ahn et al.</u> , 2019	<u>Sci Rep</u>	Ensaio clínico controlado	Coreia do Sul	<i>Lactobacillus acidophilus, L. rhamnosus, L. paracasei, Pediococcus pentosaceus, Bifidobacterium lactis e B. breve</i>
<u>S. Nabavi et al.</u> , 2014	<u>J. Dairy Sci</u>	Ensaio clínico controlado	Irã	<i>Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium lactis</i>
<u>Famouri, Fatemeh et al.</u> , 2017	<u>J Pediatr Gastroenterol Nutr</u>	Ensaio clínico controlado	Irã	<i>Lactobacillus acidophilus; Bifidobacterium lactis; Bifidobacterium bifidum; Lactobacillus rhamnosus</i>
<u>Silvia M Ferolla et al.</u> , 2016	<u>Nutrients</u>	Ensaio clínico controlado	Brasil	<i>L. reuteri</i>
<u>Michele Malaguarnera et al.</u> , 2012	<u>Dig Dis Sci</u>	Ensaio clínico controlado	Itália	<i>Bifidobacterium longum</i>
<u>Atefe Asgharian et al.</u> , 2016	<u>Int J Prev Med</u>	Ensaio clínico controlado	Irã	<i>Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus bulgaricus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Streptococcus thermophilus</i>
<u>Pietro Vajro et al.</u> , 2011	<u>J Pediatr Gastroenterol Nutr</u>	Ensaio clínico controlado	Itália	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
<u>Eleonora Scorletti et al.</u> , 2020	<u>Gastroenterology</u>	Ensaio clínico controlado	Reino Unido	<i>Bifidobacterium lactis</i>

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 4. Perfil epidemiológico de portadores de DHGNA de acordo com os estudos selecionados para a revisão sistemática.

Artigo	Idade	Sexo (M/F)	IMC
<u>Mohamad Nor, Mohamad Hizami et al., 2021</u>	GP e GC: 53,44	28/11	GP e GC: 29,62
<u>Cai, Gen-Shen et al., 2020</u>	GP: 46.13 ± 12.72 GC: 49.62 ± 9.08	GP: 46/24 GC: 39/31	GP: 31.28 ± 3.62 GC: 30.73 ± 3.47
<u>Egresi, Anna et al., 2020</u>	GP e GC: 51,73 ± 11,82	21/16	GP e GC: 31,61 ± 5,4
<u>Duseja, Ajay et al., 2019</u>	GP: 38 GC: 33	GP: 13/0 GC: 15/0	GP: 26 GC: 27
<u>Alisi, A et al., 2014</u>	GC: 11 GP: 10	GC: 14/0 GP: 10/0	GC: 25.6 GP: 27.3
<u>Wong, Vincent Wai-Sun et al., 2013</u>	GP: 42 ± 9 GC: 55 ± 9	GP: 8/2 GC: 5/5	GP: 30,2 ± 5,0 GC: 28,7 ± 5,7
<u>Bakhshimoghaddam, Farnush et al., 2018</u>	GP: 38,8 ± 9,0 GCO: 39,9 ± 10,8 GC: 41,1 ± 8,5	GP: 17/17 GCO: 16/18 GC: 17/17	GP: 30,5 ± 4,6 GCO: 31,3 ± 5,1 GC: 31,9 ± 5,1
<u>Kobyliak, Nazarii et al., 2018</u>	GP: 53.4±9.55 GC: 57.29±10.45	GP: 15/15 GC: 12/12	GP: 34.82±6.84 GC: 34.26±6.17
<u>Manzhali, Elina et al., 2017</u>	GC: 43.5 ± 1.3 GP: 44.3 ± 1.5	GC: 16/21 GP: 11/27	GC: 26.6 ± 0.7 GP: 26.4 ± 0.8
<u>Sepideh, Abbaszadeh et al., 2016</u>	GP: 42.10 ± 1.99 GC: 47.33 ± 2.53	GP: 13/0 GC: 15/0	GP: 30.34 ± 1.17 GC: 29.50 ± 0.84
<u>Chong, Pui Lin et al., 2021</u>	GC: 58 ± 7 GP: 57 ± 8	GC: 13/3 GP: 15/4	GC: 31,9 GP: 31.2
<u>Behrouz, Vahideh et al., 2020</u>	GP: 38.46 ± 7.11 GC: 38.43 ± 10.09	GP: 22/8 GC: 21/9	GP: 29.05 GC: 30.12
<u>Abhari, Khadijeh et al., 2020</u>	GP: 47.7 ± 11.4 GC: 46.7 ± 12.4	GP: 14/9 GC: 11/11	GP: 32.2 ± 6.72 GC: 33.6 ± 5.06
<u>Eslamparast, Tannaz et al., 2014</u>	GP: 46.35 ± 8.8 GC: 45.69 ± 9.5	GP: 14/12 GC: 11/15	GP: 32.1 ± 2.4 GC: 31.3 ± 2.3
<u>Mofidi, Fatemeh et al., 2017</u>	GP: 40.09 GC: 44.61	GP: 11/10 GC: 12/9	GP: 23.17 GC: 23.20
<u>Çakir, Murat et al., 2016</u>	GP: 12.2±2.2 GC: 12.2±2.1	GP: 18/10 GC: 20/10	GP: 30.27±5.97 GC: 19.17±2.16
<u>Sang Bong Ahn et al., 2019</u>	GP: 41,7 ± 12,49 GC: 44,71 ± 13,31	GP: 15/32 GC: 18/36	GP: 30,05 GC: 30,11
<u>S. Nabavi et al., 2014</u>	GP: 44.05 GC: 42.75	GP: 18/18 GC: 17/19	GP: 30.1 GC: 31.4
<u>Famouri, Fatemeh et al., 2017</u>	GP: 12.7 GC: 12.6	GP: 14/18 GC: 18/14	GP: 26.44 GC: 26.61
<u>Silvia M Ferolla et al., 2016</u>	GP: 57.3 GC: 57.3	GP: 13/13 GC: 11/12	GP: 32.5 ± 4.0 GC: 32.5 ± 4.0
<u>Michele Malaguarnera et al., 2012</u>	GP: 46.9 ± 5.4 GC: 46.7 ± 5.7	GP: 18/16 GC: 15/17	GP: 27.3 ± 1.36 GC: 27.2 ± 1.32
<u>Atefe Asgharian et al., 2016</u>	GP: 46.57 ± 1.7 GC: 47.78 ± 1.7	GP: 7/33 GC: 12/22	GP: 29.58 ± 0.76 GC: 28.18 ± 0.68
<u>Pietro Vajro et al., 2011</u>	GP: 10.7 ± 2.1 GC: 10.7 ± 2.1	GP: 18/2 GC: 18/2	-
<u>Eleonora Scorletti et al., 2020</u>	GP: 50.2 GC: 51.6	GP: 31/13 GC: 27/17	GP: 32.9 GC: 33.2

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Legenda: (GP: grupo probiótico e GC: grupo controle), valores apresentados em média ± desvio padrão.

Tabela 5 Perfil hepático, metabólico e inflamatório de portadores de DHGNA de acordo com os estudos selecionados para a revisão sistemática.

Artigo	Ast	Alt	Colesterol Total	TG	TNF-Alpha	IL-06
<u>Mohamad Nor, Mohamad Hizami et al., 2021</u>	GPi: 44,35 (12,67) GPf: 46,35 (23,19)	GPi: 70,29 (28,21) GPf: 84,29 (70,55)	GPi: 5,93 (0,90) GPf: 6,17 (1,38)	GPi: 2,04 (0,79) GPf: 1,94 (0,75)	-	-
<u>Cai, Gen-Shen et al., 2020</u>	GPi: 57.23 ± 15.07 GPf: 32.49 ± 11.15 GCi: 59.56 ± 15.83 GCf: 39.80 ± 13.26	GPi: 76.38 ± 23.25 GPf: 34.18 ± 12.24 GCi: 75.21 ± 19.90 GCf: 39.26 ± 13.08	GPi: 5.62 ± 1.26 GPf: 3.39 ± 0.86 GCi: 5.41 ± 1.03 GCf: 3.81 ± 0.89	GPi: 1.86 ± 0.70 GPf: 1.21 ± 0.43 GCi: 1.95 ± 0.72 GCf: 1.56 ± 0.48	-	-
<u>Egresi, Anna et al., 2020</u>	GPi 34,33 ± 13,94 GPf: 38,6 ± 16,88 GCi: 31,94 ± 11,6 GCf: 40,5 ± 23,93	GPi 51 ± 29,59 GCf: 53,2 ± 33,33 GCi: 43,43 ± 19,98 GCf: 62,75 ± 51,47	GPi: 5,59 ± 0,85 GPf: 5,63 ± 0,87 GCi: 5,68 ± 1,17 GCf: 5,77 ± 1,31	GPi: 1,86 ± 0,73 GPf: 1,61 ± 0,67 GCi 1,84 ± 0,75 GCf: 1,99 ± 0,88	TNFα- GPI:52,06 ± 49,78 GPf:61,93 ± 58,67	IL6- GPI:37,42 ± 35,89 GPf:19,48 ± 18,1
<u>Duseja, Ajay et al., 2019</u>	GPi:68.0±3 2.3 GPf:36.0±1 6.4 GCi:74.2±3 0.1 GCf:44.9±1 8.5	GPi:101.1±4 8.0 GPf:45.1±29 .7 GCi:105.5±5 1 GCf:68.0±4 0.7	-	-	GPi:207.9±10 2.2 GPf:107.8±9 4.4 GCi:190.0±1 31 GCf:243.15± 167	GPi:125.6±95 .3 GPf:100.6±74 .7 GCi:112.8±83 .7 GCf:141.4±10 7.3
<u>Alisi, A et al., 2014</u>	-	GCi: 42 GPI: 34 GCf: 50 GPf: 33	-	GCi: 98 GPI: 99 GCf:102 GPf: 110	-	-
<u>Wong, Vincent Wai-Sun et al., 2013</u>	GPf: -13 ± 31 GCf: 23 ± 32	GPf: -26 ± 91 GCf: 2 ± 41	GPf: 0 ± 0,4 GCf: 0,2 ± 0,5	GPf: -0,1 GCf: - 0,3	-	-
<u>Bakhshimoghaddam, Farnush et al., 2018</u>	GPf: -7,5 ± 6,1 GCOF: 3,0 ± 8,2 GCf: 3,1 ± 5,7	GPf: -14,5 ± 15,6 GCOF 4,6 ± 15,4 GCf: 3,1 ± 14,4	-	-	-	-
<u>Kobyliak, Nazarii et al., 2018</u>	GPi: 38.77±15.4 2	GPi: 38.18±15.75	GPi: 6.28±0.89	GPi: 2,57±1.0 3	GPi: 51.18±19.48	GPi: 16.74±14.19

	GPf: 5.79±7.03 GCi: 42.7±19.23 GCf: 1.4±12.78	GPf: 1.0±9.39 GCi: 39.48±17.90 GCf: 0.8±6.76	GPf: 0.38±0.58 GCi: 6.07±0.85 GCf: 0.18±0.47	GPf: 0,58±0,8 9 GCi: 2.68±0.9 GCf: 0.24±0.8 4	GPf: 7.53±7.29 GCi: 49.37±19.09 GCf: 1.17±11.22	GPf: 4.63±7.84 GCi: 13.7±9.21 GCf: 0.39±5.83
<u>Manzhalii, Elina et al., 2017</u>	GCf: 47.6 ± 3.2 GPf: 32.7 ± 2.4	GCf: 50.4 ± 3.1 GPf: 39.0 ± 2.2	GCf: 6.0 ± 0.2 GPf: 5.4 ± 0.2	GCf: 1.28 ± 0.19 GPf: 1.32 ± 0.21	-	-
<u>Sepideh, Abbaszadeh et al., 2016</u>	-	-	-	-	GPi: 36.31 ± 0.41 GPf: 32.80 ± 0.74 GCf: 35.30 ± 0.66 GCf: 34.43 ± 0.64	GPi: 29.32 ± 0.84 GPf: 26.39 ± 1.06 GCi: 29.92 ± 0.61 GCf: 28.98 ± 0.67
<u>Chong, Pui Lin et al., 2021</u>	GPi: 40 ± 16 GPf: 38 ± 20 GCi: 40 ± 15 GCf: 41 ± 17	GPi: 56 ± 31 GPf: 51 ± 32 GCi: 51 ± 19 GCf: 49 ± 26	GPi: 4,51 ± 1,38 GPf: 4,42 ± 1,27 GCi: 4,31 ± 0,85 GCf: 4,50 ± 1,06	GPi: 1,89 ± 0,57 GPf: 1,91 ± 1,00 GCi: 2,11 ± 1,15 GCf: 2,39 ± 1,42	-	-
<u>Behrouz, Vahideh et al., 2020</u>	GPi: 74.4 ± 15.77 GPf: 32.5 GCi: 66.26 ± 12.97 GCf: 38	GPi: 73 GPf: 30 GCi: 61.5 GCf: 38	GPi: 161.1 ± 30.6 GPf: 163.5 ± 26.2 GCi: 156.3 ± 27.5 GCf: 176.7 ± 31.8	GPi: 213.2 ± 54.4 GPf: 145.3 ± 48.7 GCi: 201.06 ± 66.09 GCf: 183.2 ± 161.7	-	-
<u>Abhari, Khadijeh et al., 2020</u>	GPi: 40.27 ± 20.47 GPf: 30.47 ± 15.67 GCi: 33.33 ± 12.41 GCf: 34.73 ± 18.83	GPi: 41.92 ± 18.09 GPf: 30.52 ± 17.87 GCi: 36.72 ± 18.83 GCf: 40.02 ± 15.22	GPi: 224.89 GPf: 214.34 GCi: 211 GCf: 205.86	GPi: 161.65 GPf: 153.25 GCi: 168.86 GCf: 158.00	GPi: 17.35 ± 4.89 GPf: 14 ± 1.29 GCi: 18.40 ± 1.79 GCf: 16.95 ± 2.37	-
<u>Eslamparast, Tannaz et al., 2014</u>	GPi: 66,38 ± 2,6 GPf: 35,05 ± 2,7	GPi: 69,30 ± 2,3 GPf: 44,20 ± 3,8	-	-	GPi: 12.39 ± 3.9 GPf: -1.40 GCi: 11.20 ± 2.3	-

	GCI:68,29 ± 9,41 GCf:60,34 ± 13,1	GCI: 71,46 ± 9,1 GCf: 64,17 ± 11,1			GCf: -0.59	
Mofidi, Fatemeh et al., 2017	GPI: 63.55 GPf: - 10.8 GCI: 72.70 GCf: -1.98	GPI: 72.29 GPf: - 11.61 GCI: 81.33 GCf: -5.04	-	-	GPI: 17.66 GPf: - 1.22 GCI: -0.30 GCf: -5.04	-
Çakir, Murat et al., 2016	GPI: 45±22.9 GPf: -5 (-56, 6) GCI: 18.3±4.6 GCf: -4 (-60, 130)	GPI: 56.3±39.8 GPf: -7 (-137, 8) GCI: 23.1±5.45 GCf: -1 (-118, 240)	GPI:173.7±2 6.8 GPf: -18 (-42, 28) GCI:139±15. 5 GCf: -2 (-30, 43)	GPI: 143.1±6 GPf: 7.5 GCI: -1 (-98, 150) GCf: 89.4±11. 5 GCf: 7 (-244, 99)	GPI: 9.92±7.48 GPf: -1.8 (-30.5, 0.31) GCI: 6.18±4.63 GCf: -1.8 (-24.5, 4.45)	-
Sang Bong Ahn et al., 2019	GPI: 33.57 GPf: 1.44 GCI: 32 GCf: -1,12	GPI: 41.13 GPf: 2.33 GCI: 41.77 GCf: -2,77	GPI: 201.27 ± 33.78 GPf: 21.09 GCI: 196,69 ± 40,83 GCf: 12.6	GPI: 187.37 GPf: 39.1 GCI: 172.8 GCf: -6,24	-	-
S. Nabavi et al., 2014	GPI: 32.5 GPf: 27.5 GCI: 26 GCf: 25	GPI: 31.5 GPf: 25.5 GCI: 25.5 GCf: 24.5	GPI: 196.55 ± 39.18 GPf: 172.61 ± 42.6 GCI: 198.63 ± 31.87 GCf: 202.88 ± 33.53	GPI: 194.16 ± 63.89 GPf: 172.91 ± 68.59 GCI: 172.91 ± 68.59 GCf: 172.91 ± 68.59	-	-
Famouri, Fatemeh et al., 2017	GPI: 32.2 GPf: 24.3 GCI: 30.02 GCf: 26.6	GPI: 32.8 GPf: 23.1 GCI: 28.9 GCf: 26.2	GPI: 157.31 GPf: 145.06 GCI: 108.00 GCf: 105.43	GPI: 112.53 GPf: 100.56 GCI: 96.03 GCf: 91.87	-	-
Silvia M Ferolla et al., 2016	GPI: 0.9 (0.4; 3.8) GPf: 0.9 (0.3; 4.1)	GPI: 0.9 (0.3; 5.5) GPf: 0.8 (0.2; 4.5) GCI: 0.9 (0.4; 3.1)	GPI: 205.4 ± 34.6 GPf: 208.9 ± 38.4 GCI: 190.9 ± 42.5	GPI: 176 GPf: 173 GCI: 147	-	-

	GCI: 0.9 (0.5; 3.7) GCI: 0.9 (0.3; 4.3)	GCI: 1.0 (0.4; 4.4)	GCI: 195.5 ± 30.4	GCI: 183		
<u>Michele Malaguarnera et al., 2012</u>	GPI: 109 ± 23.2 GPI: 39.4 ± 28.2 GCI: 107.1 ± 21.4 GCI: 61.2 ± 25.4	GPI: 101 ± 24.7 GPI: 47.1 ± 19.8 GCI: 96.1 ± 24.2 GCI: 58.1 ± 27.2	GPI: 5.44 ± 0.8 GPI: 4.84 ± 0.96 GCI: 5.36 ± 0.79 GCI: 5.15 ± 0.87	GPI: 2.40 ± 0.81 GPI: 0.81 ± 0.36 GCI: 1.80 ± 0.76 GCI: 2.36 ± 0.87 GCI: 2.09 ± 0.81	GPI: 1.28 ± 0.28 GPI: 0.83 ± 0.36 GCI: 1.24 ± 0.26 GCI: 1.12 ± 0.31	-
<u>Atefe Asgharian et al., 2016</u>	GPI: 24.70 ± 3.74 GPI: 23.67 ± 1.73 GCI: 24.82 ± 1.98 GCI: 29.03 ± 2.08	GPI: 23.75 ± 2.02 GPI: 26.88 ± 4.28 GCI: 27.89 ± 3.10 GCI: 35.07 ± 4.35	-	-	-	-
<u>Pietro Vajro et al., 2011</u>	-	GPI: 70.3 ± 34.76 GPI: 40.1 ± 22.37 GCI: 63.6 ± 18.47 GCI: 61.6 ± 31.8		GPI: 70.3 ± 34.76 GPI: 40.1 ± 22.37 GCI: 63.6 ± 18.47 GCI: 61.6 ± 31.8		
<u>Eleonora Scorletti et al., 2020</u>	GPI 34.0 GPI: 40.5 GCI: 40.8	GPI: 59.0 GPI: 61.7 GCI: 55.38	GPI: 4.9 GPI: 4.8 GCI: 4.7	GPI: 1.8 GPI: 1.6 GCI: 1.7 GCI: 1.7	-	-

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Legendas: GPI: grupo probiótico inicial, GPI: grupo probiótico final, GCI: grupo controle inicial, GCI: grupo controle final. Valores apresentados em média ± desvio padrão

4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática aborda sobre como os probióticos e simbióticos atuam na melhora dos parâmetros de enzimas hepáticas, além de outras variáveis como CT, TG e LDL. Além de demonstrar também diminuição de medidas antropométricas.

A DHGNA está associada a constituintes da síndrome metabólica como DM tipo 2 e HAS, e principalmente a obesidade visceral (ANGELICO F et al., 2005). Nesse sentido (FAMOURI et al., 2017) descobriu que os probióticos não reduziaram apenas os valores de AST, ALT, mas também de forma substancial amenizaram o índice de massa corporal dos pacientes. Como demonstrado em (CAI, GEN-SHEN et al., 2020) antes do tratamento proposto não houve diferenças nas variáveis TC, TG, LDL-C e HDL-C entre os dois grupos, porém após o tratamento, TC, TG, LDL-C e HDL-C nos 2 grupos foram significativamente melhorados.

Em contrapartida (ALISI, A. et al., 2014), observou que 9 (47,4%) e 8 (40,0%) dos pacientes no grupo probiótico e grupo placebo, respectivamente, tinham síndrome metabólica no início da pesquisa. Apesar de ser propostos intervenções de estilo de vida em ambos os grupos, durante período de 1 ano, não houve mudança significativa no peso corporal ou componentes da síndrome metabólica em qualquer grupo. Desde modo (DUSEJA, et al., 2019), trouxe que não houve diferenças entre os grupos probiótico e placebo em relação aos triglicérides, porém aumentaram o GLP-1 no grupo probiótico $p < 0,001$ para todas as comparações. Todavia (WONG et al., 2013), não encontrou nenhum efeito significativo do tratamento probiótico no índice de massa corporal, circunferência da cintura, níveis de glicose e lipídios. Portanto a discordância na literatura em relação ao real benefício da utilização de probióticos como redução de parâmetros antropométricos. (BEHROUZ et al., 2020) em seu estudo encontrou que não foram vistas alterações de importância no peso, IMC, percentual de gordura corporal, em três meses de avaliação.

(CAKIR et al., 2016) em discordância com (BEHROUZ et al., 2020), relata que em seu estudo o uso de simbióticos tiveram efeito nos seguintes parâmetros antropométricos: IMC, o escore Z do IMC e a gordura corporal total que apresentaram diminuição após suplementação com simbiótico ($30,27 \pm 5,97$ vs. $28,73 \pm 5,47$ kg/m², $p = 0,001$; $2,09 \pm 0,37$ vs. $1,97 \pm 0,42$, $p = 0,001$; e $34,17 \pm 6,33$ vs. $30,13 \pm 7,09$, $p = 0,001$, respectivamente). Além de melhora do perfil metabólico com diminuição do CT ($173,75 \pm 26,79$ mg/dL vs. $161,64 \pm 26,3$ mg/dL, $p = 0,005$) e níveis de LDL ($101,46 \pm 24,55$ mg/dL vs. $89,6 \pm 20,4$ mg/dL, $p = 0,005$) após a suplementação, mas nenhuma melhora foi observada em TG como proposto por (CAI, GEN-SHEN et al., 2020).

Alimentação exacerbada, sedentarismo e acúmulo de gordura visceral são pontos importantes na desenvolvimento da DHGNA, levando a acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos e consequente cascata inflamatória gerando espécies reativas de oxigênio causando fibrose, inflamação celular e fibrose (BUZZETTI et al., 2016). (ALISI, et al., 2014) faz uma comparação da histologia hepática com os dados iniciais da pesquisa, demonstrando que houve melhora após 1 ano em relação ao grupo placebo nos componentes do balonismo de hepatócitos ($p=0,05$) e fibrose hepática ($p=0,018$), além dos valores de TNF- α aos 12 meses ($p=0,016$) em comparação com o grupo placebo, sendo que os níveis de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) foram significativamente reduzido apenas no grupo probiótico em 12 meses. Em acordo, (MANZHALI et al., 2017) refere o fato de que os probióticos têm um efeito positivo na redução dos níveis de TNF- α e IL-6 em pacientes com DHGNA. (SEPIDEH et al., 2016), demonstra que no grupo probiótico, resistência à insulina, TNF- α e IL-6 diminuíram significativamente no final do estudo em comparação com o início deste.

Em concordância com os estudos citados acima (ABHARI et al., 2020) traz que a suplementação simbiótica reduziu significativamente o TNF- α ($p = 0,03$) e a atividade de fator nuclear-KB ($p = 0,04$). Ademais, a esteatose hepática reduziu mais no grupo simbiótico em comparação com o grupo placebo ($p < 0,001$). Portanto percebe-se que a utilização de probióticos e simbióticos ajuda a regular a inflamação celular por meio da diminuição de fatores de sinalização como IL-6 e TNF- α , implicando diretamente na fisiopatologia da doença. Segundo (MOFIDI et al., 2017) em seu estudo foi percebido uma diminuição de todos os marcadores inflamatórios após o tratamento, no grupo simbiótico e placebo, contudo a diminuição média do grupo simbiótico foi maior do que a do grupo placebo, com exceção do TNF- α .

A microbiota intestinal é amplamente variada sendo existentes aproximadamente 1.014 bactérias residentes. A colonização bacteriana acontece mesmo antes do nascimento e permanece por toda vida. Em sua grande parte, as bactérias que colonizam o intestino são anaeróbias e compreende cerca de 36.000 espécies diferentes, variando em aspectos quantitativos e qualitativos de acordo com cada indivíduo (Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R, 2008). Nesse contexto (AHN et al., 2019) relata que os seus resultados foram semelhantes ao estudo “meta-omics relatando que Bacteroides e Ruminococcus estavam correlacionados ao NASH e fibrose significativa, respectivamente. Contudo em discordância (Zhu et al) relatou que Blautia, Coprococcus e Ruminococcus tinham diminuído em pacientes NASH. Logo podemos perceber que fatores ambientais e idade afetam mudanças no microbioma, além de espécies poderem ter diversas funções. (SCORLETTI et al., 2020),

demonstra por meio da coleta de amostras fecais que pacientes que receberam simbióticos apresentaram aumentos de *Bifidobacterium* e espécies de *Faecalibacterium* e reduções nas espécies de *Oscillibacter* e *Alistipes*, em comparação ao início do tratamento, não sendo observada essa mudança no grupo placebo. Não há microbiota intestinal específica associada à NAFLD. No entanto, vários estudos demonstram que existe uma disbiose em pacientes com DHGNA e esteatohepatite não alcoólica.

Além disso (NOBILI et al., 2018) observou correlação inversa entre bifidobactéria e NAFL e NASH, enquanto *B. longum*, *B. adolescentis* e *B. bifidum* estavam reduzidas em número em todos os pacientes com NAFL e estavam presentes em números elevados em pacientes saudáveis. Em estudos anteriores, bifidobactérias foram capazes de diminuir o escore de atividade da NAFLD reduzindo a permeabilidade intestinal que promovem a produção de citocinas inflamatórias hepáticas que levam ao estresse oxidativo, causando lesões hepáticas. *Bifidobacterium longum* como um probiótico tem sido estudado para minimizar os níveis de endotoxina, promovendo assim menos lesão hepatocelular, inflamação portal, parenquimatosa e atividade da NASH

(MOFIDI et al., 2017), em um ensaio randomizado controlado por placebo envolvendo 50 pacientes, foi responsável por demonstrar uma maior redução da esteatose hepática e da fibrose medida por elastografia transitória. Os pesquisadores utilizaram simbióticos compostos por múltiplas cepas de *Lactobacillus* sp. e *Bifidobacterium* sp. em comparação com um grupo placebo ao longo de 28 semanas. Em concordância, (ESLAMPARAST et al., 2014), no seu estudo envolvendo 52 pacientes, também foi capaz de demonstrar uma maior redução na ALT, GGT e PCR no grupo de simbióticos em comparação com o grupo placebo. (DUSEJA et al., 2019) demonstraram melhora na histologia hepática por meio da biópsia de pacientes com NAFLD após tomarem probióticos em comparação com o grupo placebo, além do grupo probiótico apresentarem maior redução na ALT sérica e melhora no perfil de citocinas (TNF- α) em comparação aos pacientes que receberam placebo. No entanto, em 2020, (SCORLETTI et al., 2020) que envolveu 104 pacientes durante 10 a 14 meses, não revelou melhora substancial na esteatose hepática tanto no grupo simbiótico quanto no placebo.

(KOBLYIAK et al., 2018) traz que a modulação da microbiota intestinal pela suplementação probiótica pode reduzir substancial o acúmulo de gordura hepática e minimizar os níveis de TNF- α , IL-6, AST e GGT, demonstrando que isso pode representar um método de tratamento opcional. Além disso, (FAMOURI et al., 2017) observou em seu estudo que os probióticos reduziram significativamente os níveis de AST, ALT no grupo intervenção do que grupo placebo. Segundo (WONG et al., 2013) e (MALAGUARNERA et al., 2012) a redução

da esteatose hepática acompanhou uma diminuição nos níveis de AST, mas não nas outras enzimas hepáticas em pacientes com esteatohepatite não alcoólica. (VAJRO et al., 2011) relata que oito dos 10 pacientes tratados e 3 dos 10 pacientes do grupo placebo alcançaram valores ALT <40 U/L, mas a diferença não atingiu significância estatística, assim como em (ASGHARIAN et al., 2016), a suplementação simbiótica não se associou a alterações nos níveis de ALT e AST. No grupo placebo, não houve alteração significativa no grau de esteatose, enquanto os níveis de ALT e AST aumentaram. Desta forma percebemos que relatos sobre os efeitos de probióticos/simbióticos nas enzimas hepáticas são conflitantes.

(CAKIR et al., 2016) em seu estudo relatou por meio da ultrassonografia que o grau de fígado gorduroso foi diminuído (≥ 1 grau) em 19 dos 28 pacientes (67,8%), em 4 meses após a suplementação com simbiótico. Após 4 meses, 3 pacientes (10,7%) tinham eco normal, 11 (39,3%), tinham grau 1, 12 (42,9%) grau 2 e 2 (7,1%) tinham esteatose grau 3 ($p < 0,05$ quando comparado a parâmetros de linha de base de 0%, 17,9%, 57,1% e 25%, respectivamente.). Após suplementação com simbiótico, ALT e AST séricas tiveram seus níveis diminuídos de $56,3 \pm 39,8$ U/L a $35,58 \pm 21,73$ U/L ($p = 0,001$) e de $45 \pm 22,9$ U/L a $41,46 \pm 37,95$ ($p = 0,02$), respectivamente. Além de se observar normalização da ALT (<45 U/L), em 9 (60%) de 15 pacientes cujos níveis de ALT eram anteriormente altos.

(MANZHALI et al., 2017) em seu estudo diagnosticou todos os pacientes com fígado gorduroso por exame de ultrassom e coletados exames sanguíneos que apresentavam níveis elevados de Gama Glutamil-Transferase (GGT) e aminotransferase alanina (ALT). Como resultado no grupo convencional foi percebido redução do IMC e o colesterol sérico pela dieta de baixa gordura/baixa caloria, mas a ALT não foi. No entanto, o tratamento de curto prazo (12 semanas) no grupo probiótico causou uma redução significativa (por >20%) do soro ALT em comparação com os controles, indicando diminuição da inflamação.

(WONG et al., 2013) demonstrou em seu estudo que o grupo de probióticos apresentou maior redução no nível de AST do que o grupo placebo, concordando com (BEHROUZ et al., 2020) que retrata diminuição dos níveis de ALT e AST nos grupos probióticos e prebióticos em comparação com os valores de pré-tratamento destes grupos.

5 CONCLUSÃO

A Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) tornou-se uma doença de prevalência mundial, e que sua presença relata a disfunção metabólica do fígado. O uso de probióticos e simbióticos vem demonstrando resultados positivos nesta doença. Os estudos analisados demonstraram diminuição dos níveis séricos das enzimas hepáticas (ALT e AST),

melhora do perfil lipídico (LDL) e (TG) além também de diminuir a inflamação (TNF-Alfa e IL-6). Contudo ainda se tem poucos trabalhos relacionados ao tema e nota-se que esse estudo apresenta algumas limitações, como as cepas de probióticos e simbióticos que diferiram entre alguns ensaios, além da dose e tempo de estudo, logo não se tendo uma indicação pertinente de quando e como usar a suplementação. Portanto sugere-se que novas pesquisas sejam feitas para suprir essas questões.

REFERÊNCIAS

ABHARI, Khadijeh et al. The effects of *Bacillus coagulans* supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo-controlled, clinical trial. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 39, p. 53-60, 2020.

AHN, Sang Bong et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of a multispecies probiotic mixture in nonalcoholic fatty liver disease. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

ALISI, A. et al. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL# 3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 39, n. 11, p. 1276-1285, 2014.

ANGELICO, F1 et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 3, p. 1578-1582, 2005.

ASGHARIAN, Atefe 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.

BAKSHIMOGHADDAM, Farnush et al. Daily consumption of synbiotic yogurt decreases liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. **The Journal of Nutrition**, v. 148, n. 8, p. 1276-1284, 2018.

BEHROUZ, Vahideh et al. 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**, v. 85, n. 10, p. 3611-3617, 2020.

CAI, Gen-shen; SU, Hui; ZHANG, Jing. Protective effect of probiotics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Medicine**, v. 99, n. 32, 2020.

CAKIR, Murat et al. EFFECT OF SYNBIOTICS IN CHILDREN WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. In: **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**. LWW, 2016. p. S56.

CANI, P. D. et al. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. **Pathologie Biologie**, v. 56, n. 5, p. 305-309, 2008.

CHALASANI, Naga et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 328-357, 2018

CHONG, Pui Lin et al. A randomised placebo controlled trial of VSL# 3® probiotic on biomarkers of cardiovascular risk and liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. **BMC gastroenterology**, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2021.

DAY, C. P.; SAKSENA, S. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 17, p. S377-S384, 2002.

DUSEJA, Ajay 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, p. e000315, 2019.

EGRESI, Anna et al. Az ökológiai és a konvencionális joghurtfogyasztás lehetséges szerepe a nem alkoholos zsírmájbetegség kezelésében. **Orvosi Hetilap**, v. 161, n. 35, p. 1466-1474, 2020.

ESLAMPARAST, Tannaz et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. **The American journal of clinical nutrition**, v. 99, n. 3, p. 535-542, 2014.

FAMOURI, Fatemeh 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, Silvia 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.

IACONO, Anna et al. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 22, n. 8, p. 699-711, 2011

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. 2018.

LANDIS, J. Richard; KOCH, Gary G. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. **Biometrics**, p. 363-374, 1977.
LLOPIS, Marta et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. **Gut**, v. 65, n. 5, p. 830-839, 2016

MALAGUARNERA, Michele et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. **Digestive diseases and sciences**, v. 57, n. 2, p. 545-553, 2012.

MANZHALII, Elina 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.

MIRAGHAJANI, Maryam Sadat et al. Soy milk consumption, inflammation, coagulation, and oxidative stress among type 2 diabetic patients with nephropathy. **Diabetes care**, v. 35, n. 10, p. 1981-1985, 2012

MOFIDI, Fatemeh 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.

MOHAMAD NOR, Mohamad Hizami et al. The Effect of Probiotics (MCP® BCMC® Strains) on Hepatic Steatosis, Small Intestinal Mucosal Immune Function, and Intestinal Barrier in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3192, 2021.

NABAVI, S. et al. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of dairy science**, v. 97, n. 12, p. 7386-7393, 2014.

NOBILI, Valerio 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**, v. 14, n. 1, p. 81-87, 2018.

SCORLETTI, Eleonora et al. Synbiotics alter fecal microbiomes, but not liver fat or fibrosis, in a randomized trial of patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 158, n. 6, p. 1597-1610. e7, 2020.

SEPIDEH, Abbaszadeh et al. Effects of multistrain probiotic supplementation on glycemic and inflammatory indices in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a double-blind randomized clinical trial. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 35, n. 6, p. 500-505, 2016.

VAJRO, Pietro et al. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 52, n. 6, p. 740-743, 2011.

WONG, Vincent Wai-Sun et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. **Annals of hepatology**, v. 12, n. 2, p. 256-262, 2013.

YOUNOSSI, Z. M. Koenig aB, abdelatif D, et al. global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. **Hepatology**, v. 64, p. 73-84, 2016.