

## **Influência entre o microbioma gastrointestinal e o Câncer Hepático: uma revisão integrativa**

## **Influence between the gastrointestinal microbiome and Liver Cancer: an integrative review**

DOI:10.34119/bjhrv6n6-124

Recebimento dos originais: 13/10/2023

Aceitação para publicação: 15/11/2023

### **Gustavo Mendes Nolasco**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)

Endereço: Avenida da Amizade, Sal Torrado, Paulo Afonso - BA, CEP: 48605-780

E-mail: gustavo.nolasco@discente.univasf.edu.br

### **André Luiz Andrade Cruz**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)

Endereço: Avenida da Amizade, Sal Torrado, Paulo Afonso - BA, CEP: 48605-780

E-mail: andre.luizcruz@discente.univasf.edu.br

### **José César Souza Vasconcelos**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)

Endereço: Avenida da Amizade, Sal Torrado, Paulo Afonso - BA, CEP: 48605-780

E-mail: jose.cesar@discente.univasf.edu.br

### **Yvens Paz Teixeira**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)

Endereço: Avenida da Amizade, Sal Torrado, Paulo Afonso - BA, CEP: 48605-780

E-mail: yvens.teixeira@discente.univasf.edu.br

### **Simão de Souza Vasconcelos**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)

Endereço: Avenida da Amizade, Sal Torrado, Paulo Afonso - BA, CEP: 48605-780

E-mail: simao.vasconcelos@discente.univasf.edu.br

### **Isaac Farias Cansação**

Pós-Doutor em Genética

Instituição: Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)

Endereço: Avenida da Amizade, Sal Torrado, Paulo Afonso - BA, CEP: 48605-780

E-mail: isaac.farias@univasf.edu.br

## **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** O câncer hepático é uma neoplasia que acomete as células do tecido do fígado. Trata-se de uma patologia recorrente no contexto mundial sendo a quinta maior causa

de óbitos entre os homens e a sétima entre as mulheres. Estudos apontam que a relação entre o fígado e a microbiota gastrointestinal pode influenciar o surgimento de certas patologias e que a busca pelo seu entendimento contribui para o surgimento de novos tratamentos. **OBJETIVO:** Compreender a relação existente entre a microbiota gastrointestinal e o câncer hepático. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Foi realizado levantamento bibliográfico por pesquisa pareada em múltiplas bases de dados como PUBMED, SciELO e LILACS. Como descritores foram utilizados “*Liver Neoplasms*”, “*Gastrointestinal Microbiome*” e “*Microbiota*” associado com o operador booleano AND, identificando-se quarenta e seis artigos científicos. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados entre 2018 e 2023, completos e gratuitos, nos idiomas português e inglês. Conforme critérios de exclusão foram selecionados artigos que não atendessem aos objetivos do estudo, como duplicidade de estudos nas bases de dados, relatos de experiência, artigos de revisão e ensaios clínicos. **RESULTADOS:** Doze publicações foram selecionadas em relação ao conteúdo e relevância ao objetivo da revisão. Verificou-se através dos estudos, evidências que apontam clara relação entre a microbiota gastrointestinal, o risco de desenvolvimento e progressão de cânceres gastrointestinais, dentre eles o câncer hepático, pois, embora a microbiota intestinal resida e influencie principalmente o intestino, ela também regula a função hepática por meio do eixo do sistema porta para o fígado. Como exemplo dos componentes microbianos atuantes nesta relação, estão os ácidos biliares secundários, os quais podem induzir danos ao DNA e contribuir para a remodelação dos microambientes tumorais. Além disso, os ácidos biliares e a microbiota intestinal influenciam-se mutuamente, pois os ácidos são biotransformados por enzimas derivadas da microbiota intestinal, e esses, por sua vez, também podem modular a composição microbiana. A interrupção da comunicação desse eixo pode contribuir para a carcinogênese hepatocelular. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que há evidências de relação entre microbiota gastrointestinal com diversas neoplasias, incluindo o câncer hepático. Porém, o mecanismo de ação de relação não está totalmente esclarecido. Futuros estudos sobre o assunto pode indicar formas de diagnóstico, prevenção e tratamento de cânceres e doenças gastrointestinais.

**Palavras-chave:** neoplasias hepáticas, microbiota gastrointestinal, microbioma.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Liver cancer is a neoplasm that affects the cells of the liver tissue. It is a recurrent pathology worldwide and is the fifth leading cause of death in men and the seventh leading cause of death in women. Studies suggest that the relationship between the liver and the gastrointestinal microbiota may influence the onset of certain diseases, and understanding this relationship contributes to the development of new treatment options. **OBJECTIVE:** Understanding the existing relationship between the gastrointestinal microbiota and liver cancer. **METHODOLOGY:** This is an integrative literature review. A bibliographic search was conducted through paired searches in multiple databases such as PUBMED, SciELO, and LILACS. The descriptors "Liver Neoplasms," "Gastrointestinal Microbiome," and "Microbiota" were used with the Boolean operator "AND," identifying forty-six scientific articles. The inclusion criteria used were articles published between 2018 and 2023, complete and freely available, in Portuguese and English languages. According to the exclusion criteria, articles that did not meet the study's objectives, such as duplicate studies in the databases, experience reports, review articles, and trials, were selected. **RESULTS:** Twelve publications were selected based on their content relevance to the review objective. The studies provided evidence of a clear association between the gastrointestinal microbiota and the risk of developing and progressing gastrointestinal cancers, including liver cancer. Although the intestinal microbiota resides in and influences the gut, it also regulates liver function via the

portal system axis to the liver. An example of the microbial components involved in this relationship is secondary bile acids, which can cause DNA damage and contribute to tumor microenvironment remodeling. In addition, bile acids and the gut microbiota influence each other. Acids are biotransformed by enzymes from the gut microbiota, and these enzymes may in turn also modulate microbial composition. Disruption of communication within this axis may contribute to the development of hepatocellular carcinoma. **CONCLUSION:** In summary, there is evidence of a relationship between the gastrointestinal microbiota and various neoplasms, including liver cancer. However, the mechanism of this relationship has not been fully elucidated. Future studies on the subject may indicate diagnostic, preventive, and treatment approaches for cancer and gastrointestinal diseases.

**Keywords:** liver neoplasm, gastrointestinal microbiota, microbiome.

## 1 INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é fundamental para a saúde, influenciando a imunidade, proteção contra patógenos e até mesmo o cérebro. Fatores como genética e dieta favorecem desequilíbrios e doenças como obesidade e diabetes. Assim, pesquisar sua relação com doenças como a neoplasia hepática é relevante para manter a homeostase do hospedeiro (CHULUCK, 2023). A diversidade microbiana varia dependendo do estágio da vida humana e começa a emergir da microbiota materna para o embrião e feto devido ao movimento vertical do sangue através da placenta. Dessa forma, a comunidade de microrganismos que habita o organismo humano é da ordem dos trilhões e a sua diversidade genética é extremamente ampla (GOMES, 2020).

A relação entre a microbiota intestinal e as doenças hepáticas, particularmente o carcinoma hepatocelular (CHC), tem sido objeto de intensas pesquisas nos últimos anos. Estudos têm demonstrado uma ligação clara entre anormalidades na microbiota gastrointestinal e o aumento do risco de desenvolvimento de cânceres gastrointestinais, incluindo o câncer de fígado (BEHARY, 2021). A microbiota intestinal reside principalmente na região do trato gastrointestinal, exercendo influência sobre a função hepática por meio do eixo portal para o fígado (WU, 2022).

Vários componentes microbianos estão envolvidos nessa complexa relação, como os ácidos biliares secundários. Esses componentes causam danos ao DNA e ajudam a remodelar o microambiente tumoral. Além disso, como os ácidos biliares são biotransformados por enzimas derivadas da microbiota, a interação entre os ácidos biliares e a microbiota intestinal é bidirecional e modula a composição microbiana. A interrupção dessa transmissão axial pode contribuir para a carcinogênese dos hepatócitos (WU, 2022).

Um estudo recente utilizou a análise metagenômica e metabolômica *shotgun* para identificar as alterações estruturais e funcionais no microbioma que distinguem entre cirrose associada ao CHC e cirrose não alcoólica não relacionada ao CHC (CASSANO, 2019). Esse estudo corrobora ainda mais a evidência de que existem anormalidades na microbiota intestinal presente na cirrose. A análise do metagenoma revela assinaturas características do microbioma associadas à cirrose não alcoólica, como o aumento das espécies *Ruminococcus gnavus*, *Clostridium vorteeae*, *Streptococcus parasanginis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Faecalibacterium prausnitzii*. Além disso, as espécies de *Veillonella parvula* e *Bacteroides caecimuris* foram identificadas como marcadores distintos de cirrose não alcoólica associada ao CHC em comparação com a cirrose não alcoólica.

Resultados promissores foram observados em estudos sobre a assinatura microbiana única do CHC. A análise do rRNA 16S em pacientes com CHC associado à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) revelou um acúmulo de membros das famílias Bacteroidetaceae e Ruminococcaceae que se correlacionaram com marcadores inflamatórios e imunológicos sistêmicos. Outro estudo realizado em pacientes com CHC associado à hepatite B detectou marcadores microbianos específicos do CHC, como *Ruminococcus*, *Oscillibacter*, *Faecalibacterium*, *Clostridium IV* e *Coprococcus* (BEHARY, 2021). É importante ressaltar que esses resultados podem variar devido às diferenças nas coortes de estudo, incluindo a etiologia e fatores de risco metabólicos para doença hepática. Além disso, sugeriram que a microbiota da cirrose associada ao CHC é enriquecida por genes envolvidos na síntese de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) a partir da fibra dietética. Concentrações mais altas de SCFAs, especialmente butirato, foram observadas nas fezes e no soro de pacientes com cirrose associada ao CHC em comparação com a cirrose não alcoólica (BEHARY, 2021).

Estudos em animais mostraram que altos níveis de SCFAs associados a anormalidades da microbiota intestinal podem promover a proliferação de hepatócitos, fibrose hepática e o desenvolvimento de CHC. Entretanto, os SCFAs também podem prevenir inflamação e câncer; portanto, mais estudos são necessários para esclarecer as alterações específicas do microbioma associadas ao CHC em grandes coortes de pacientes com doença hepática (BEHARY, 2021).

Os estudos metagenômicos da microbiota intestinal brasileira estão em estágio inicial de desenvolvimento, e atualmente a quantidade e disponibilidade destes estudos são inexistentes. Apesar do interesse crescente nesse tema, não foram realizados estudos no Brasil que possam fornecer um entendimento abrangente e atualizado sobre a influência da microbiota intestinal na patogênese hepática nesse contexto específico da população brasileira. A falta de

estudos suficientes e confiáveis ressalta a necessidade urgente de uma maior investigação nesta área, a fim de obter informações precisas e abrangentes sobre o tema no Brasil.

Considerar a importância da manutenção da homeostase intestinal e uma microbiota equilibrada é de grande importância para a saúde humana. Uma compreensão abrangente das vias metabólicas dos metabólitos microbianos desempenha um papel importante na caracterização da microbiota intestinal como um órgão metabólico virtual. (CASSANO, 2019).

Além disso, alguns estudos têm implicações clínicas e fornecem informações valiosas sobre potenciais estratégias terapêuticas e diagnósticas. Pesquisas futuras devem se concentrar em estudos envolvendo grandes coortes de pacientes, a fim de melhor definir as alterações específicas do microbioma associadas ao CHC, visando aprimorar o tratamento e o prognóstico dessa doença. Uma compreensão completa do papel da microbiota intestinal no desenvolvimento do câncer de fígado fornece um caminho promissor para avanços na medicina e saúde do fígado (BEHARY, 2021).

Assim, o objetivo deste estudo foi responder à pergunta “qual a influência do microbioma gastrointestinal no câncer hepático?”, de acordo com a literatura proposta nos últimos cinco anos.

## 2 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho optou-se pela revisão integrativa, a qual tem como objetivo identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos independentes sobre o mesmo assunto, determinando o conhecimento atual sobre o tema em discussão. Essa abordagem se apresenta como uma ferramenta fundamental, proporcionando uma compreensão mais aprofundada do objeto de interesse e permitindo repercussões positivas no campo de estudo. Neste estudo foi realizada uma integração das informações disponíveis em revistas científicas e base de dados indexadas, a fim de compreender o conhecimento existente sobre a influência do microbioma gastrointestinal no desenvolvimento do câncer hepático.

A metodologia consistiu em seis etapas: estabelecimento de uma pergunta norteadora, seleção de estudos com critérios rigorosos, categorização dos estudos, avaliação dos estudos, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento (SOUZA, 2010).

A pesquisa foi definida com base no objetivo do estudo e na problemática a ser abordada. Dessa maneira, a pergunta norteadora deste estudo foi: "Qual a influência do microbioma gastrointestinal no câncer hepático?". Com isso, foi realizada uma busca sistemática das literaturas utilizando três bases de dados eletrônicas: “Scientific Electronic Library Online” (SciELO), PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da

Saúde (LILACS). Os descritores de busca utilizados foram selecionados de acordo com a questão de pesquisa, utilizando os Descritores em Ciência da Saúde (DECS) - “*Liver Neoplasms*”, “*Gastrointestinal Microbiome*” e “*Microbiota*” – e combinados utilizando o operador booleano “AND”.

Além disso, foram incluídos estudos publicados nos últimos cinco anos, entre os anos de 2018 e 2023, nos idiomas português, inglês e completamente gratuitos abordando o tema de interesse que forneciam informações relevantes. Foram excluídos estudos duplicados nas bases de dados, artigos de revisão, relatos de experiência, ensaios clínicos e estudos que não atendem ao objetivo de estudo. Após a definição dos critérios, foi realizada a busca nas bases de dados aplicando os filtros para selecionar os estudos.

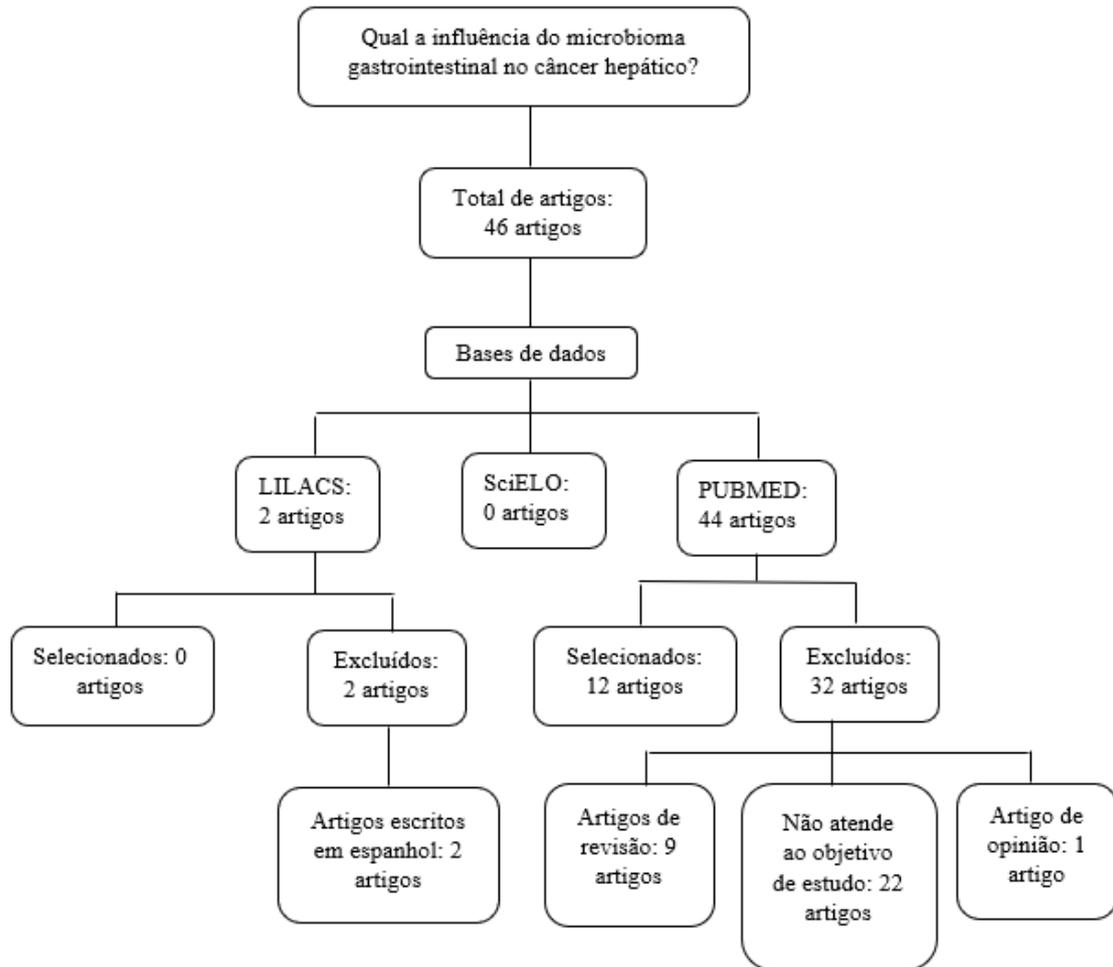
Para facilitar a categorização inicial dos estudos, foi utilizado o software *Academical* que auxilia na organização dos artigos para excluir ou incluir os estudos (PONTES, 2019). Em seguida, foram avaliados os títulos, resumos e os textos completos dos estudos selecionados para determinar a sua elegibilidade final de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Com auxílio do software, foram extraídos os principais dados para coletar as informações relevantes dos estudos selecionados. As informações extraídas incluíram: autor(es), ano de publicação, objetivo do estudo, resultados principais e conclusões. Essas informações foram posteriormente utilizadas para o desenvolvimento do presente estudo.

Dessa maneira, a partir da utilização dos descritores associados ao operador booleano e a utilização dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 46 artigos nas bases de dados. Dos quais, 44 estudos foram selecionados no PubMed, dois foram selecionados no LILACS e nenhum estudo foi encontrado na SciELO. A partir desses resultados, os artigos foram importados para o aplicativo *Academical*, no qual foram submetidos a uma nova triagem analisando-se os títulos e resumos para identificar quais estudos estavam de acordo com os objetivos de interesse ou não atendiam aos critérios de inclusão.

Assim, 34 estudos foram excluídos pelos seguintes motivos: artigo de opinião (n = 1); artigo de revisão (n = 9); artigo escrito em espanhol (n = 2) e artigos que não atendem ao objetivo de estudo (n = 22), restando 12 artigos selecionado para a revisão. A figura 1 a seguir expõe o fluxograma do caminho metodológico da seleção e exclusão dos artigos.

Figura 1: Fluxograma de caminho metodológico



Fonte: Autoria própria.

Dessa forma, nos resultados e discussão foram evidenciadas uma síntese dos estudos selecionados, destacando as principais descobertas, tendências, fisiopatologias, evidências, tratamentos e lacunas para futuros estudos. A organização dos achados foi exposta de forma clara e objetiva, utilizando tabelas, gráficos ou outros recursos visuais.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doze artigos científicos, todos do PubMed, publicados nos últimos cinco anos, de 2018 a 2023, foram incluídos na análise. No quadro 1, constam a síntese das informações extraídas dos estudos incluídos como: autores, base de dado, data de publicação, revista publicada, objetivo de estudo, principais resultados e conclusões. Este quadro foi extraído diretamente do aplicativo *Academical*.

Quadro 1: Síntese das informações dos artigos incluídos.

Autores/ Publicação/ Revista	Objetivo do estudo	Principais resultados	Conclusões
Huang H, Ren Z, Gao X, Hu X, Zhou Y, Jiang J, et al. 2020. <i>Genome Med</i>	Avaliar se transcritos aumentados ou diminuídos do fígado estão associados a micróbios intestinais específicos e testar se os perfis de transcrição do hospedeiro em pacientes com CHC podem ser parcialmente influenciados pela microbiota intestinal.	Em comparação com os controles saudáveis, <i>Bacteroides</i> , <i>Lachnospiracea incertae sedis</i> , e <i>Clostridium XIVa</i> estavam enriquecidos em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) com uma alta carga tumoral, indicando possíveis relações mecanísticas no microambiente imune tumoral. A análise das vias revelou que 29 genes no subgrupo de CHC não pequeno estão relacionados ao sistema imunológico, incluindo a sinalização do receptor de células T, a proliferação positiva de células T, a ativação de células NK e a sinalização do receptor <i>NOD-like</i> , que fazem parte do microambiente imunológico tumoral. Os ácidos biliares séricos podem ser importantes mediadores de comunicação entre esses três gêneros e o transcriptoma do hospedeiro.	As alterações no microambiente imune tumoral causadas pela microbiota intestinal por meio de ácidos biliares séricos podem ser fatores importantes associados à carga tumoral e ao desfecho clínico desfavorável no HCC. Os micróbios presentes no intestino têm potencial para servirem como biomarcadores de características clínicas e resultados clínicos, enquanto os transcritos relacionados a esses micróbios nos tumores do hospedeiro podem fornecer uma explicação parcial sobre como a microbiota intestinal contribui para o desenvolvimento do HCC.
Zhang Q, Ma C, D- ORCID: 0000-0002-4171-0813, Duan Y, D- ORCID: 0000-0002-6229-9461, Heinrich B, et al. 2021. <i>Cancer Discov.</i>	Investigar como o microbioma intestinal afeta a imunidade antitumoral no colangiocarcinoma.	Foram examinados dois modelos de camundongos com Colangite Esclerosante Primária (CEP), um fator de risco importante para o colangiocarcinoma. O sequenciamento do microbioma intestinal revelou uma alteração nas bactérias intestinais em camundongos com comprometimento do ducto biliar, incluindo um aumento de Clostridiales. Além disso, houve um acúmulo de células mieloides hepáticas com função imunossupressora, identificadas como MDSCs (células supressoras mieloides). Na comunicação do intestino com o fígado, através da veia porta, níveis mais elevados de 16S rRNA bacteriano foram detectados no sangue, além de um aumento significativo nos níveis séricos de dextrano. Já em casos de colite em camundongos, o crescimento bacteriano foi detectado nos tecidos hepáticos e nos gânglios linfáticos mesentéricos de camundongos com colite induzida. Esses resultados demonstram que tanto a CEP quanto a colite causam comprometimento da função de barreira intestinal, o que permite a entrada de micróbios e seus	O microbioma intestinal pode controlar o acúmulo de MDSCs (células supressoras mieloides polimorfonucleares (PMN-MDSC)) no fígado no contexto de uma doença hepática benigna ou colite, para promover o câncer de fígado.

		produtos na circulação portal e no fígado.	
Ren Z, Li A, Jiang J, Zhou L, Yu Z, Lu H, et al. 2019. Gut	Caracterizar o microbioma intestinal em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) e avaliar o potencial do microbioma como biomarcadores não invasivos para CHC.	Pacientes com CHC precoce apresentaram maior diversidade microbiana em comparação com pacientes com cirrose hepática e indivíduos saudáveis. As populações bacterianas do microbioma intestinal também mostraram diferenças significativas entre os grupos. Os gêneros produtores de butirato foram reduzidos, enquanto os produtores de lipopolissacarídeos foram aumentados no início do CHC em comparação com os controles saudáveis. Além disso, foram identificados 30 marcadores microbianos capazes de distinguir especificamente amostras de CHC precoce de amostras não-CHC, com alta precisão de diagnóstico (AUC de 80,64%).	A análise do microbioma intestinal pode ser uma ferramenta promissora para identificar biomarcadores não invasivos para o carcinoma hepatocelular precoce. Além disso, o estudo destaca a importância da diversidade microbiana fecal e do filo Actinobacteria na progressão do carcinoma hepatocelular. No entanto, mais pesquisas são necessárias para validar esses resultados e determinar a utilidade clínica da análise do microbioma intestinal como uma ferramenta de diagnóstico para o carcinoma hepatocelular.
Kwan SY, Jiao J, Joon A, Wei P, Petty LE, Below JE, et al. 2022. Hepatology.	Identificar relação entre a composição da microbiota e a gravidade da fibrose hepática em pacientes hispânicos a partir de análises da composição dela em pacientes com diferentes estágios de fibrose hepática.	Neste estudo de indivíduos hispânicos no CCHC, analisamos a relação entre o microbioma intestinal e a fibrose hepática. A análise das amostras fecais mostrou que os filos <i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroidetes</i> foram predominantes. Também identificamos quatro grupos distintos com diferenças significativas na prevalência de gênero, consumo de álcool e proporção da circunferência da cintura. O Cluster A teve um LSM FibroScan médio mais alto e uma maior propensão para fibrose hepática significativa. Essas descobertas destacam a importância do microbioma intestinal na saúde do fígado em indivíduos hispânicos em risco.	Investigaram a relação entre o microbioma intestinal e a doença hepática crônica que afeta uma população hispânica no sul do Texas. Eles descobriram que algumas bactérias intestinais estão associadas à fibrose hepática, enquanto outras estão associadas à proteção contra doenças. O consumo de álcool e proteína animal afeta essas bactérias. Eles também encontraram uma ligação genética entre um gene chamado NCK2 e uma das bactérias envolvidas na fibrose hepática. Alterações metabólicas no microbioma associadas à fibrose hepática também foram identificadas. Esses achados podem ajudar a desenvolver estratégias preventivas para essa condição.
Cassano M, Dufour JF. 2019. Hepatology.	Investigar se há variações específicas na flora intestinal e sinais inflamatórios estão enriquecidos em pacientes com doença hepática relacionada à	Com estudo, observou-se que a disfunção da flora intestinal estava associada à doença hepática. Pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular apresentam permeabilidade intestinal aumentada e níveis elevados de mediadores inflamatórios. Além disso, o microbioma intestinal desses pacientes mostrou menos diversidade e mudanças específicas nas populações bacterianas. Esses	A disfunção da flora intestinal pode levar a doenças hepáticas, como DHGNA e CHC. Observou-se aumento da permeabilidade intestinal, aumento dos níveis de mediadores inflamatórios e alterações na microflora. A promoção de cepas bacterianas saudáveis pode ser uma estratégia promissora. A

	esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) que apresentam carcinoma hepatocelular (HCC).	resultados demonstram a importância da microbiota na patogênese das doenças hepáticas e oferecem a possibilidade de diagnosticar e monitorar essas condições por meio de testes não invasivos.	análise não invasiva pode ajudar a fazer um diagnóstico. Mais pesquisas são necessárias.
Chen T, Ding R, Chen X, Lu Y, Shi J, Lü Y, et al. 2021. Bioengineered.	O estudo compara a microflora intestinal de indivíduos saudáveis com pacientes portadores de doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular. Ele encontrou diferenças significativas na composição da microbiota entre os grupos, sugerindo seu papel na progressão da doença hepática.	Pacientes com doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular apresentaram diversidade reduzida da microbiota intestinal em comparação com indivíduos saudáveis. Diferenças significativas na composição da microbiota intestinal foram encontradas entre os grupos, indicando um perfil específico associado à doença hepática. Certas espécies bacterianas foram aumentadas ou diminuídas em pacientes, sugerindo possíveis associações com a progressão da doença. Certos grupos de bactérias têm sido associados a marcadores clínicos e bioquímicos da gravidade da doença hepática, fornecendo pistas relevantes para o diagnóstico e prognóstico. A microbiota intestinal influencia a resposta imune e inflamatória na doença hepática e destaca o papel da disbiose intestinal nesses distúrbios.	A microbiota intestinal é menos diversificada em pacientes com doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular. Diferenças significativas foram encontradas na composição microbiana entre pacientes com doença hepática e indivíduos saudáveis. Certas espécies bacterianas estão associadas a marcadores clínicos e bioquímicos de progressão da doença e gravidade da doença hepática. A disbiose intestinal desempenha um papel importante na resposta imune e inflamação nesta doença hepática.
Yan F, Zhang Q, Shi K, Zhang Y, Zhu B, Bi Y, et al. 2023. Front Cell Infect Microbiol.	Entender como a relação entre a microbiota intestinal e a resposta imunossupressor a pode ajudar a prever a ocorrência e o diagnóstico do Carcinoma Hepatocelular relacionado ao vírus da hepatite B.	Foi verificado que as estruturas e a diversidade da microbiota intestinal em pacientes com Carcinoma Hepatocelular relacionado ao vírus da hepatite B (HBV-HCC) tornam-se mais desequilibradas. Foi analisado, também, que bactérias benéficas foram reduzidas, enquanto bactérias nocivas foram aumentadas em paciente com DCH-HBV. A análise funcional da microbiota intestinal revelou elevados níveis de biossíntese de lipopolissacarídeos, metabólitos lipídicos e de butanoato em pacientes com HBV-HCC. Além disso, observou-se maiores níveis de resposta imunossupressora de morte celular programada 1, antígeno citotóxico de linfócitos T4, domínio motor inibidor baseado em tirosina imune e domínio imune de células T em pacientes com HBV-HCC.	Indicou que bactérias benéficas para o intestino, como <i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroides</i> , apareceram em disbiose nos pacientes com HBV-HCC. Dessa forma, apresentando distúrbios específicos da microbiota intestinal e fenótipos de imunossupressão antitumoral mais intensos quando comparado a indivíduos saudáveis. Assim, o estudo poderá fornecer caminhos potenciais para prevenção e intervenção baseada no microbioma para efeitos imunes antitumorais do HBV-HCC.
Sydor S, Best J, Messerschmidt	Entender a relação do	O estudo verificou níveis séricos elevados de ácidos biliares conjugados	Embora tenham observado alterações marcantes na

<p>I, Manka P, Vilchez-R, Brodessa S, et al. 2020. Clin Transl Gastroenterol.</p>	<p>aumento vertiginoso da esteatohepatite não alcoólica no aumento da incidência de Carcinoma Hepatocelular (CHC).</p>	<p>primários, ácido cólico conjugado à glicina, ácido cólico conjugado à taurina, ácido quenodesoxilíco conjugado à glicina e ácido quenoxicólico conjugado à taurina em pacientes cirróticos com câncer hepatocelular ou não. Entretanto, os níveis séricos de Fator de Crescimento de Fibroblastos-19 (FGF 19) foram elevados em pacientes com cirrose na presença de câncer hepatocelular, sendo associado a marcadores tumorais. Assim, identificaram alterações específicas na microbiota intestinal associadas ao metabolismo do ácido biliar, especificamente a disponibilidade de substratos para a hidrolase do sal biliar, uma enzima envolvida na desconjugação do ácido biliar. Dessa forma, essas alterações estavam associadas à fibrose e lesão hepática.</p>	<p>sinalização do FGF-19 e alterações significativas na homeostase do ácido biliar associado à fibrose, ainda não está claro o mecanismo de ação durante a hepatocarcinogênese. Portanto, para estudos futuros, é necessário dados multicêntricos e geração de dados longitudinais para desenvolver potenciais opções terapêuticas baseadas em modificações do perfil de ácidos biliares, diéticos e do microbioma intestinal.</p>
<p>Zheng R, Wang G, Pang Z, Ran N, Gu Y, Guan X, et al. 2020. Cancer Med.</p>	<p>Caracterizar a disbiose intestinal de pacientes com cirrose hepática e não hepática para elucidar o papel da microbiota intestinal na patogênese do carcinoma hepatocelular.</p>	<p>O estudo foi realizado com a utilização de amostras fecais de pacientes com hepatite, cirrose, carcinoma hepatocelular e grupos de controles de saudáveis. A partir disso, as análises demonstraram que a diversidade microbiana fecal diminuiu significativamente no grupo com cirrose hepática. Além disso, a diversidade microbiana intestinal aumentou em pacientes acometidos pelo carcinoma hepatocelular. Dessa forma, ao caracterizar a microbiota fecal, foram descobertos treze gêneros associados ao tamanho do tumor do carcinoma hepatocelular e três biomarcadores - <i>Enterococcus</i>, <i>Linnobacter</i> e <i>Phyllobacterium</i> - mostraram-se promissores como diagnóstico de precisão. Por fim, também foi observado que a infecção pelo vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e a doença hepática alcoólica não estavam associados à disbiose microbiana no carcinoma hepatocelular.</p>	<p>Os resultados sugerem que os distúrbios na microbiota intestinal são mais comuns em pacientes com cirrose hepática. Pois, as bactérias produtoras de butirato foram reduzidas, enquanto as produtoras de lipopolissacarídeo foram aumentadas em pacientes com cirrose hepática. Assim, novos estudos sobre os distúrbios da microbiota intestinal podem alcançar o diagnóstico precoce e novas abordagens terapêuticas para pacientes com carcinoma hepatocelular.</p>
<p>Piñero F, Vazquez M, Baré P, Rohr C, Mendizabal M, Sciara M, et al. 2019. Ann Hepatol.</p>	<p>Comparar o microbioma intestinal de pacientes com cirrose hepática, com e sem carcinoma hepatocelular (CHC) e</p>	<p>Neste estudo de 407 pacientes, menor diversidade do microbioma intestinal foi observada em pacientes com CHC em comparação com controles saudáveis. As análises identificaram um aumento da presença de <i>Bacteroidaceae</i> e uma redução de <i>Prevotellaceae</i> no grupo CHC. Além disso, alguns gêneros como</p>	<p>Identificou-se o padrão de microbioma inflamatório como um possível biomarcador de CHC que está sujeito a estudos de validação. Houve mudanças nos gêneros e famílias da microbiota intestinal em pacientes com CHC em comparação com os controles.</p>

	<p>identificar diferenças nos perfis do microbioma intestinal entre esses pacientes.</p>	<p><i>Fusobacterium</i>, <i>Prevotella</i> e <i>Streptococcus</i> apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Um modelo preditivo desenvolvido com base em três taxa (<i>Odoribacter</i>, <i>Butyricimonas</i> e <i>Dorea</i>) mostrou uma precisão de classificação de 0,75 na discriminação entre CHC, controles não-CHC e indivíduos saudáveis. A exclusão de pacientes tratados com rifaximina e lactulose não afetou as diferenças observadas no perfil do microbioma entre os grupos.</p>	<p>Em pacientes com CHC, houve um aumento de 3 vezes em <i>Erysipelotrichaceae</i> e uma diminuição de 5 vezes em <i>Leuconostocaceae</i>, bem como uma diminuição de 5 vezes em <i>Fusobacterium</i>. Também observamos um aumento na relação <i>Bacteriodes/Prevotella</i>. Essas alterações estão associadas a vias inflamatórias. Foram identificados três OTUs como possíveis biomarcadores de CHC, incluindo os gêneros <i>Odoribacter</i> e <i>Butyricimonas</i> com maior abundância e diminuição no gênero <i>Dorea</i>. Esses achados requerem investigação em estudos de coorte maiores e possivelmente estudos de prevenção e intervenção.</p>
<p>Zhang N, Gou Y, Liang S, Chen N, Liu Y, He Q, et al. 2021. J Immunol Res.</p>	<p>Investigar as alterações do microbioma intestinal associadas à doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) e à esteato-hepatite não alcoólica (NASH) em um modelo de camundongo em evolução.</p>	<p>Neste estudo com camundongos, mudanças dramáticas foram observadas no microbioma intestinal de camundongos NASH (esteato-hepatite não alcoólica). Essas mudanças incluem uma diminuição na diversidade de espécies e na abundância bacteriana. A análise comparativa entre diferentes grupos de controle mostrou que a dieta ocidental (WD) foi o principal fator responsável pelas mudanças iniciais no microbioma durante a primeira semana levando a uma perda de diversidade. À medida que a doença progredia, uma assinatura específica de NASH surgiu nas semanas 6 e 12, caracterizada por um aumento significativo no grupo <i>Firmicutes Firmicutes Erysipelotrichales</i>. Além disso, camundongos infectados com NASH apresentaram função de barreira intestinal prejudicada, resultando no vazamento de subprodutos bacterianos, como LPS, na circulação. Essas descobertas destacam a dramática reorganização do microbioma intestinal nesse modelo de NASH.</p>	<p>Neste estudo de NASH em camundongos, observamos alterações no microbioma intestinal associadas a fibrose, dano hepático, inflamação e disfunção da barreira intestinal. Uma dieta rica em gordura aumentou essas mudanças, enquanto as injeções de CTC não tiveram efeito significativo. A diversidade bacteriana foi reduzida, bactérias benéficas foram perdidas e microrganismos patogênicos aumentaram, incluindo a expansão específica de NASH de <i>Erysipelas trichomonas</i>. Estudos futuros são necessários para estabelecer uma relação causal entre alterações no microbioma e a gravidade da NASH. O modelo de camundongo de NASH é altamente relevante para doenças humanas e pode ser útil para estudar o papel do microbioma intestinal na NASH.</p>
<p>Ma C, D-ORCID: 0000-0002-4171-0813, Han M, Heinrich B, D-ORCID: 0000-</p>	<p>Descobrir como o microbioma intestinal usa ácidos biliares para moldar a</p>	<p>O estudo mostrou que a alteração das bactérias comensais do intestino induziu um efeito antitumoral seletivo no fígado. A partir disso, foi observado um aumento seletivo das células T Natural Killer (NKT)</p>	<p>As descobertas do trabalho têm possíveis implicações para estudos terapêuticos futuros contra o câncer, bem como também fornecem uma conexão entre o microbioma</p>

<p>0003-0033-2462, Fu Q, et al. 2018. Science.</p>	<p>imunidade ao câncer de fígado.</p>	<p>hepáticas CXCR6, independente da linhagem de camundongo, gênero ou presença de tumores hepáticos. As células NKT hepáticas acumuladas mostraram um fenótipo ativado e produziram mais interferon-<math>\gamma</math> após estimulação antigênica. Investigações adicionais mostraram que o acúmulo de células NKT era regulado pela expressão de CXCL16 e os ácidos biliares primários aumentaram a expressão de CXCL16, enquanto os ácidos biliares secundários mostraram o efeito oposto. A remoção de bactérias gram-positivas por meio do tratamento com antibióticos, que contém as bactérias que mediam a conversão de ácido biliares primários em secundários, reverteu tanto o acúmulo de células NKT quanto a inibição do crescimento do tumor hepático em camundongos, sugerindo que essa descoberta pode ser aplicável aos humanos.</p>	<p>intestinal, seus metabólitos e as respostas imunológicas no fígado.</p>
--	---------------------------------------	---	--

Fonte: Autoria própria.

Os resultados obtidos fornecem *insights* valiosos sobre as alterações na composição microbiana, diversidade e metabolismo do ácido biliar em pacientes com CHC e doença hepática crônica, além de destacar a importância do microbioma intestinal como potencial biomarcador para diagnóstico e prognóstico. O CHC é o tipo de neoplasia de fígado mais comum e é desenvolvido principalmente a partir de doenças hepáticas crônicas, como hepatites, esteatose hepática e cirrose hepática.

A análise dos estudos revisados revelou consistentemente uma associação entre a disbiose intestinal e a doença hepática, incluindo a cirrose hepática e o CHC (CASSANO, 2019). Pacientes com CHC apresentaram uma permeabilidade intestinal aumentada e níveis elevados de mediadores inflamatórios no tecido hepático, sugerindo um papel da microbiota intestinal na patogênese dessas condições (CASSANO, 2019). Além disso, foram observadas alterações na composição microbiana em pacientes com CHC, incluindo redução de gêneros produtores de butirato e aumento de gêneros produtores de lipopolissacarídeos. Esses achados indicam potenciais mecanismos envolvidos na resposta inflamatória e imunológica no microambiente tumoral do fígado (REN, 2019).

Em relação à diversidade microbiana, a maioria dos resultados indicam uma redução da diversidade da microbiota intestinal em pacientes com doença hepática crônica e CHC, quando comparados a indivíduos saudáveis. A presença de certas espécies bacterianas aumentadas ou

diminuídas em pacientes com CHC sugere possíveis associações com a progressão da doença hepática, tanto pela maior expressão de mediadores químicos prejudiciais ao órgão, como pela interação de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) os quais podem desencadear uma resposta inflamatória e levar ao desenvolvimento de neoplasias. Além disso, a presença dessas espécies pode estar relacionada a supressão de fatores imunológicos protetores contra um microambiente tumoral (HUANG, 2020)

Piñero (2019) observou um aumento da presença de *Bacteroidaceae* e uma redução de *Prevotellaceae* no grupo CHC. Além disso, alguns gêneros como *Fusobacterium*, *Prevotella* e *Streptococcus* apresentaram diferenças significativas entre os grupos CHC e controle. Já Kwan (2022) constatou que além de *Bacteroidaceae*, o filo *Firmicutes* também foram predominantes na análise das amostras fecais. Essas observações destacam a importância de considerar a diversidade microbiana como um potencial marcador para avaliar a gravidade e o prognóstico da doença hepática.

No contexto do CHC, os estudos revisados também identificaram gêneros bacterianos específicos associados ao tamanho do tumor e potenciais biomarcadores para o diagnóstico preciso dessa neoplasia. Gêneros como *Enterococcus*, *Limnobacter* e *Phyllobacterium* mostraram-se promissores nesse sentido (ZHENG, 2020). Além disso, as espécies de *Veillonella parvula* e *Bacteroides caecimuris* foram identificadas como marcadores distintos de cirrose não alcoólica associada ao CHC em comparação com a cirrose não alcoólica. (CASSANO, 2019). Esses achados sugerem que a análise da microbiota fecal pode desempenhar um papel importante no diagnóstico e no monitoramento não invasivo do CHC.

Outro aspecto relevante é o metabolismo do ácido biliar, que desempenha um papel crucial na comunicação entre a microbiota intestinal, o fígado e o desenvolvimento de doenças hepáticas. Os níveis séricos de ácidos biliares conjugados e o papel dos ácidos biliares como mediadores de comunicação entre certos gêneros bacterianos e o transcriptoma do hospedeiro foram destacados (CHI, 2018). Essas descobertas proveem informações sobre a interação entre o metabolismo dos ácidos biliares, a microbiota intestinal e a progressão da doença hepática.

Para elucidar esta interação, Chi (2018) mostrou que a alteração das bactérias comensais do intestino induziu um efeito antitumoral seletivo no fígado. Conseqüentemente, houve um aumento seletivo de CXCR6 nas células T *Natural Killer* (NKT) hepáticas, independente da linhagem de camundongo, gênero ou presença de tumores hepáticos. As células NKT hepáticas acumuladas apresentaram um fenótipo ativado e produziram mais interferon- $\gamma$  após estimulação antigênica. Investigações adicionais mostraram que o acúmulo de células NKT era regulado pela expressão de CXCL16, sendo que os ácidos biliares primários aumentaram a expressão de

CXCL16, enquanto os ácidos biliares secundários mostraram o efeito oposto. A eliminação de bactérias gram-positivas por meio do tratamento com antibióticos com vancomicina, responsáveis pela conversão de ácido biliares primários em secundários, reverteu tanto o acúmulo de células NKT quanto a inibição do crescimento do tumor hepático em camundongos com alterações nas bactérias comensais do intestino, sugerindo a possibilidade de aplicação dessa pesquisa em humanos e oferecendo perspectivas promissoras para futuros estudos e potenciais abordagens terapêuticas na compreensão e tratamento de doenças hepáticas, incluindo o câncer de fígado.

Também relacionado ao ducto biliar, Zhang (2021) examinou dois modelos de camundongos com Colangite Esclerosante Primária (CEP), um fator de risco importante para o colangiocarcinoma. O sequenciamento do microbioma intestinal revelou uma alteração nas bactérias intestinais em camundongos com comprometimento do ducto biliar, incluindo um aumento de *Clostridiales*. Além disso, houve um acúmulo de células mieloides hepáticas com função imunossupressora, identificadas como células supressoras mieloides (MDSCs). Estas podem suprimir a resposta imune adaptativa e reduzir a atividade citotóxica das células NK, prejudicando a capacidade do sistema imunológico de combater infecções e controlar a proliferação de células tumorais. As MDSCs também podem promover a formação de um ambiente pró-inflamatório no fígado, contribuindo para o desenvolvimento de doenças hepáticas crônicas, como hepatite crônica, cirrose hepática e o próprio câncer de fígado. Na comunicação do intestino com o fígado, através da veia porta, Zhang (2021) também observou níveis mais elevados de 16S rRNA bacteriano no sangue, além de um aumento significativo nos níveis séricos de dextrano.

Apesar dos avanços nessas investigações, é importante mencionar algumas limitações encontradas nos estudos revisados. Uma limitação comum é o tamanho limitado das amostras e a falta de estudos em humanos, principalmente ensaios clínicos randomizados. Além disso, a maioria dos estudos foi baseada em análises retrospectivas e observacionais, o que impede a conclusão definitiva sobre a causalidade entre a disbiose intestinal e o câncer de fígado. Com isso, é necessário considerar a heterogeneidade dos estudos, incluindo diferenças na metodologia de análise da microbiota intestinal, o que dificulta a comparação direta dos resultados.

Diante dessas limitações, as perspectivas futuras incluem a realização de estudos mais robustos e bem controlados em humanos, para elucidar a relação causal entre a disbiose intestinal e o câncer de fígado. Além disso, a identificação de biomarcadores específicos e a compreensão dos mecanismos envolvidos no microambiente tumoral podem fornecer novas

abordagens terapêuticas direcionadas. Investigações adicionais também podem explorar intervenções dietéticas, probióticos ou modulação da microbiota como estratégias potenciais para prevenir, diagnosticar ou tratar doenças hepáticas, incluindo o CHC.

#### 4 CONCLUSÕES

Os estudos revisados fornecem evidências consideráveis que sustentam uma grande associação entre gêneros bacterianos específicos presentes no microbioma gastrointestinal, a permeabilidade intestinal, o aumento dos níveis de mediadores inflamatórios no tecido hepático e a comunicação por meio dos ácidos biliares séricos entre o microbioma gastrointestinal e o hepático, estão relacionados com o desenvolvimento de CHC e doença hepática crônica, em comparação com indivíduos saudáveis. Essas descobertas são de extrema importância e destacam a necessidade de uma análise rigorosa da composição da microbiota fecal como uma ferramenta diagnóstica e de monitoramento para identificar e avaliar o risco dessas condições.

É importante ressaltar que, apesar do impacto clínico significativo dessas descobertas, ainda há uma necessidade de realizar mais ensaios clínicos randomizados para explorar totalmente o potencial clínico do microbioma gastrointestinal. Por meio de uma pesquisa mais aprofundada e rigorosa, será possível descobrir completamente a complexidade e a relevância clínica da interação entre o microbioma gastrointestinal e o câncer hepático. Além disso, essa pesquisa nos permitirá desenvolver estratégias terapêuticas e abordagens que possam ter um impacto substancial no diagnóstico precoce, prevenção e tratamento do câncer hepático e outras hepatopatias crônicas.

Portanto, a compreensão cada vez maior da interação entre o microbioma gastrointestinal e o câncer hepático abre portas para novas abordagens direcionadas ao tratamento dessas doenças. No entanto, ainda há muito a ser explorado, e é essencial que a comunidade científica continue investindo em pesquisas nesse campo para melhorar os resultados clínicos e promover estratégias mais efetivas para o manejo clínico de hepatopatias.

## REFERÊNCIAS

BEHARY, J.; *et al.* Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma. **Nat Commun.** Jan. 2021.

CASSANO M; Dufour JF. Inflammation and Microbiota Fingerprint: Delphi's Oracle for Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma?. **Hepatology**, v. 69, n. 1, p. 12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 09 jun. 2023.

CHEN T *et al.* Firmicutes and Blautia in gut microbiota lessened in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma patients: a pilot study. **Bioengineered**, v. 12, n. 1, p. 8233. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8806631>. Acesso em: 09 jun. 2023.

CHULUCK, J. B. G.; MARTINUSSI, G. O. G.; DE FREITAS, D. M.; GUARANÁ, L. D.; XAVIER, M. E. D.; GUIMARÃES, A. C. C. M.; DOS SANTOS, A. M.; BOHNENBERGER, G.; DE LIMA, M. P. G.; ZANONI, R. D. A influência da microbiota intestinal na saúde humana: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 16308–16322, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n4-180. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61849>. Acesso em: 4 oct. 2023.

GOMES, R. S. L. da C. e S. Sistema digestivo e microbiota segmentar: revisão integrativa / Digestive system and segmental microbiota: integrative review. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 2038–2057, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n2-061. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/7813>. Acesso em: 4 oct. 2023.

HUANG H *et al.* Integrated analysis of microbiome and host transcriptome reveals correlations between gut microbiota and clinical outcomes in HBV-related hepatocellular carcinoma. **Genome Med**, v. 12, n. 1, p. 102. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7682083>. Acesso em: 09 jun. 2023.

KWAN SY *et al.* Gut microbiome features associated with liver fibrosis in Hispanics, a population at high risk for fatty liver disease. **Hepatology**, v. 75, n. 4, p. 955. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8930512>. Acesso em: 09 jun. 2023.

LIWEI, W. *et al.*; The gut microbiome-bile acid axis in hepatocarcinogenesis. **Biomed Pharmacother.** Jan. 2021.

MA C *et al.* Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. **Science**, v. 360, n. 6391. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6407885>. Acesso em: 09 jun. 2023.

PIÑERO F *et al.* A different gut microbiome linked to inflammation found in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. **Ann Hepatol**, v. 18, n. 3, p. 480. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em: 09 jun. 2023.

PONTES, Rodrigo Ferri; PONTES, Karen Cristina Jung Rech. **Academical**. Academical Sistemas para Pesquisas Científicas Ltda. Chapecó, 2019. Disponível em: <https://www.academical.com.br>. Acesso em: 11 jul. 2023.

REN Z et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. **Gut**, v. 68, n. 6, p. 1014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6580753>. Acesso em: 09 jun. 2023.

SOUZA M.T.D., SILVA M.D.D., CARVALHO R.D. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**. 2010; 8(1):102-106. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=pt>. Acesso em: 09 jun. 2023.

SYDOR S et al. Altered Microbiota Diversity and Bile Acid Signaling in Cirrhotic and Noncirrhotic NASH-HCC. **Clin Transl Gastroenterol**, v. 11, n. 3, p. e00131. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7145043>. Acesso em: 09 jun. 2023.

YAN F et al. Gut microbiota dysbiosis with hepatitis B virus liver disease and association with immune response. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 13, p. 1152987. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10185817>. Acesso em: 09 jun. 2023.

ZHANG N et al. Dysbiosis of Gut Microbiota Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Regulating the Immune Response. **J Immunol Res**, v. 2021, p. 4973589. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8551979>. Acesso em: 09 jun. 2023.

ZHANG Q et al. Gut Microbiome Directs Hepatocytes to Recruit MDSCs and Promote Cholangiocarcinoma. **Cancer Discov**, v. 11, n. 5, p. 1248. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102309>. Acesso em: 09 jun. 2023.

ZHENG R et al. Liver cirrhosis contributes to the disorder of gut microbiota in patients with hepatocellular carcinoma. **Cancer Med**, v. 9, n. 12, p. 4232. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7300425>. Acesso em: 09 jun. 2023.