



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS



RUBENS YUJI KANO

# POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PREBIÓTICOS NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA

Limeira  
2022



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS**



**RUBENS YUJI KANO**

# **POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PREBIÓTICOS NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição à Faculdade de Ciências Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Adriane Elisabete Antunes de Moraes

Coorientador: Prof(a). Dr(a). Letícia Ignácio de Souza Zimmermann

Limeira  
2022

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Aplicadas  
Ana Luiza Clemente de Abreu Valério - CRB 8/10669

K133p Kano, Rubens Yuji, 1997-  
Potencial terapêutico de prebióticos na doença hepática gordurosa não-alcoólica / Rubens Yuji Kano. – Limeira, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Adriane Elisabete Antunes de Moraes.

Coorientador: Leticia Ignácio de Souza Zimmermann.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Aplicadas.

1. Prebióticos. 2. Hepatopatia gordurosa não alcoólica. 3. Microbioma gastrointestinal. 4. Disbiose. I. Moraes, Adriane Elisabete Antunes de, 1975-. II. Zimmermann, Leticia Ignácio de Souza, 1987-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Aplicadas. IV. Título.

Informações adicionais, complementares

**Palavras-chave em inglês:**

Prebiotics

Non-alcoholic fatty liver disease

Gastrointestinal microbiome

Dysbiosis

**Titulação:** Bacharel em Nutrição

**Banca examinadora:**

Adriane Elisabete Antunes de Moraes [Orientador]

Isabela Solar

**Data de entrega do trabalho definitivo:** 13-07-2022

**Autor:** Rubens Yuji Kano

**Título:** Potencial terapêutico de prebióticos na doença hepática gordurosa não-alcoólica

**Natureza:** Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição

**Instituição:** Faculdade de Ciências Aplicadas, Universidade Estadual de Campinas

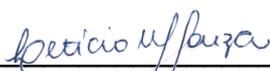
**Aprovado em:** 13/07/2022.

### **BANCA EXAMINADORA**



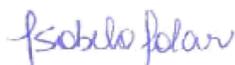
---

Prof(a). Dr(a). Adriane Elisabete Antunes de Moraes (Orientador(a)) – Presidente  
Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA/UNICAMP)



---

Prof(a). Dr(a). Letícia Ignácio de Souza Zimmermann – Coorientador(a))  
Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA/UNICAMP)



---

Prof(a). Dr(a). Isabela Solar – Avaliador  
Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA/UNICAMP)

Este exemplar corresponde à versão final da monografia aprovada.



---

Prof(a). Dr(a). Adriane Elisabete Antunes de Moraes (Orientador(a))  
Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA/UNICAMP)

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais e irmão, pelo apoio, carinho, educação e ensinamentos, que fazem de minha pessoa alguém em constante evolução.

Aos meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado, me incentivando e apoiando nos momentos difíceis ao longo de todo o período de tempo que me dediquei a este trabalho.

Aos meus professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

À Professora e Orientadora Adriane e à Professora e Coorientadora Letícia, pela disponibilidade, supervisão e atenciosidade durante o processo deste trabalho.

Aos amigos da República Peregrino, com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

KANO, Rubens. Potencial terapêutico de prebióticos na doença hepática gordurosa não-alcóolica. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição.) – Faculdade de Ciências Aplicadas. Universidade Estadual de Campinas. Limeira, 2022.

## RESUMO

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é reconhecida como uma manifestação hepática da Síndrome Metabólica, caracterizada por obesidade central, hipertensão, dislipidemia e resistência insulínica (RI). A DHGNA varia de esteatose hepática e esteatohepatite não-alcóolica, podendo progredir para cirrose, insuficiência hepática, e, menos comumente, hepatocarcinoma. A prevalência média da DHGNA no mundo é cerca de 25%, com as maiores taxas encontradas no Oriente Médio e na América do Sul. Clinicamente, DHGNA não apresenta sintomas, e os pacientes ficam cientes da sua presença somente quando as enzimas hepáticas apresentam anormalidades diagnosticadas. A fisiopatologia da DHGNA está relacionada a múltiplos fatores simultâneos, incluindo alterações na microbiota intestinal (MI). Alterações de sua composição que resultam na perda de suas funções fisiológicas, aumentando os agentes patógenos e com redução de sua diversidade; quadro pode ser definido como disbiose intestinal. Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que conferem benefícios à saúde do hospedeiro associado à modulação da MI, estimulando a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis. Os mecanismos da DHGNA têm sido amplamente pesquisados e envolvem diversas vias, na qual a MI apresenta notável influência, sendo potencial alvo de estratégias terapêuticas para DHGNA, uma vez que está interconectada com o tipo de dieta, obesidade e RI. Nesta revisão será compreendida a influência da microbiota na DHGNA, assim como o potencial benefício dos prebióticos na doença.

**Palavras-chave:** Doença hepática gordurosa não-alcóolica; Microbiota intestinal; Disbiose; Prebióticos.

KANO, Rubens. Therapeutic potential of prebiotics in non-alcoholic fatty liver disease. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição.) – Faculdade de Ciências Aplicadas. Universidade Estadual de Campinas. Limeira, 2022.

## **ABSTRACT**

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is recognized as hepatic manifestation of Metabolic Syndrome, due to central obesity, hypertension, dyslipidemia and insulin resistance (IR). NAFLD ranges from steatosis to non-alcoholic steatohepatitis, and may progress to cirrhosis, liver failure, and, less commonly, hepatocellular carcinoma. The prevalence of NAFLD worldwide is around 25%, with highest rates in the Middle East and South America. Clinically, NAFLD has no symptoms, and patients are already aware of its presence when liver enzymes have diagnosed abnormalities. The pathophysiology of NAFLD is related to several simultaneous factors, including gut microbiota (GM) alterations. These alterations can result in loss of its physiological functions, increasing pathogens and reducing their diversity, conditions that can be defined as dysbiose. Prebiotics are nondigestible food components that provide health benefits to the host associated with GM modulation, stimulating the proliferation of activity of desirable bacterial populations. The mechanisms of NAFLD have been widely researched and involve several pathways, in which the GM has notable influence, being a potential target of therapeutic strategies for NAFLD, since it is interconnected with the type of diet, obesity and insulin resistance. In this review, the influence of the GM on NFLAD will be understood, in addition to the potential benefit of prebiotic in the disease.

**Keywords:** Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Gut Microbiota; Dysbiose; Prebiotics.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$\alpha$	Alfa
<b>AGCC</b>	Ácido Graxo de Cadeia Curta
<b>ALT</b>	Alanina Aminotransferase
<b>AST</b>	Aspartato Aminotransferase
<b>DHGNA</b>	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
<b>EHNA</b>	Esteatohepatite Não-Alcoólica
<b>FOS</b>	Frutooligossacarídeo
<b>FXR</b>	Receptor Farnesoide X
<b>GGT</b>	$\gamma$ -Glutamilttransferase
<b>GLP-1</b>	Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
<b>GLUT-4</b>	Transportador de Glicose-4
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeo
<b>MI</b>	Microbiota Intestinal
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	Fator nuclear <i>kappa</i> -B
<b>PYY</b>	Peptídeo YY
<b>RI</b>	Resistência Insulínica
<b>SBU</b>	Sistema de Bibliotecas da Unicamp
<b>TGR5</b>	Receptor Acoplado à Proteína G Transmembrana 5
<b>TJ</b>	<i>"tight junctions"</i>
<b>TLR4</b>	Receptor do tipo <i>Toll</i> 4
<b>TMA</b>	Trimetilamina
<b>TMAO</b>	N-óxido de Trimetilamina
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral $\alpha$
<b>VLDL</b>	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica.....	11
1.2	Disbiose e DHGNA.....	12
1.3	Prebióticos.....	15
2	Prebióticos na DHGNA.....	17
3	CONCLUSÃO.....	19
	REFERÊNCIAS.....	20

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é reconhecida como uma manifestação hepática da Síndrome Metabólica, caracterizada por obesidade central, hipertensão, dislipidemia e resistência insulínica (RI) (CARR; ORANU; KHUNGAR, 2016; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT IN PANEL III), 2002). Essa doença é definida como  $\geq 5\%$  de esteatose hepática ou condição crônica de acúmulo de gordura (na forma de triglicerídeos) nos hepatócitos na ausência de casos como o consumo excessivo de álcool, infecções virais, fármacos indutores de esteatose hepática e doenças autoimunes (BRUNT et al., 2015). A DHGNA varia de esteatose hepática e esteatohepatite não-alcoólica (EHNA), podendo progredir para cirrose, insuficiência hepática, e, menos comumente, hepatocarcinoma (CHALASANI et al., 2018). A prevalência média da DHGNA no mundo é cerca de 25%, com as maiores taxas encontradas no Oriente Médio (32%) e na América do Sul (30%) (YOUNOSSI et al., 2015).

Clinicamente, a DHGNA não apresenta sintomas, e os pacientes ficam cientes de sua ocorrência somente quando as enzimas hepáticas apresentam anormalidades diagnosticadas. A biópsia hepática é considerada o método padrão ouro no diagnóstico da DHGNA, além de técnicas não invasivas como tomografia computadorizada, ultrassonografia e ressonância magnética, que têm sido usadas para detectar infiltração gordurosa no fígado (CHALASANI et al., 2018).

Diversos estudos descreveram que a dieta em pacientes com DHGNA é caracterizada por má composição, o consumo excessivo de carboidratos simples, frutose, gorduras totais e saturadas e consumo de, ácidos graxos ômega-3 e fibra dietética insuficientes (ZELBER-SAGI et al, 2007; ODDY et al, 2013; BERNÁ; ROMERO-GOMEZ, 2020). A relação entre o consumo de energia, macronutrientes/micronutrientes dietéticos e início e progressão já foram bem descritos (BERNÁ; ROMERO-GOMEZ, 2020).

Day e James (1998) propuseram explicar a patogênese do desenvolvimento da DHGNA pela teoria de “duas fases”. Segundo eles, a “primeira fase” refere-se ao aumento de ácidos graxos livres nos adipócitos e sua diminuição da oxidação nos hepatócitos, causando acúmulo ectópico de gordura nas células hepáticas, que posteriormente resulta na DHGNA. Esse acúmulo aumenta a suscetibilidade do fígado à “segunda fase”, resultando na ativação da cascata de citocinas pró-inflamatórias e promoção de estresse oxidativo. A mais recente hipótese sugere que mediadores inflamatórios dos tecidos adiposo e intestinal participam da ativação da inflamação e progressão da doença (TILG; MOSCHEN, 2010).

Os mecanismos da DHGNA têm sido amplamente pesquisados e envolvem diversas vias, na qual a microbiota intestinal (MI) apresenta notável influência, sendo potencial alvo de estratégias terapêuticas para DHGNA, uma vez que está interconectada com o tipo de dieta, obesidade e RI (BUZZETTI; PINZANI; TSOCHATZIS, 2016). Nesta revisão será discutido os possíveis impactos positivos na melhora da disbiose na DHGNA através dos prebióticos e seu potencial benefício como estratégia no tratamento da doença.

### **1.1 Doença Hepática Gordurosa Não-Alcólica**

A DHGNA é caracterizada pelo acúmulo de gordura na forma de triglicerídeos nos hepatócitos, que são formados a partir da esterificação de ácidos graxos no fígado. As principais fontes de ácidos graxos para o fígado são os ácidos graxos livres, originados de lipólise do tecido adiposo e ácidos graxos sintetizados pelo fígado pela lipogênese *de novo* a partir de simples precursores, como por exemplo, os carboidratos (DONNELLY et al., 2005). A fisiopatologia da DHGNA está relacionada a múltiplos fatores simultâneos como causas genéticas, condições ambientais e dieta, gerando disfunção do tecido adiposo, RI e alterações na MI (JASIRWAN et al, 2019; BUZZETTI, PINZANI & TSOCHATZIS, 2016).

A RI atua no tecido adiposo acentuando a disfunção dos adipócitos, induzindo a lipólise e na liberação de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias que contribuem para permanência do estado de resistência à insulina. No fígado, a RI intensifica lipogênese *de novo* (BUZZETTI, PINZANI & TSOCHATZIS, 2016).

O fígado obtém a maior parte de seu fluxo sanguíneo (70%) da vascularização intestinal, por isso, está constantemente exposto a toxinas, antígenos (dos alimentos), nutrientes, produtos da MI e à própria microbiota (MAZZOTTI et al., 2016; GARCÍA-CASTILLO et al., 2016). Por outro lado, o trato gastrointestinal recebe produtos do fígado na forma de ácido biliar e imunoglobulinas, que são canalizados através do ducto biliar (POETA; PIERRI; VAJRO, 2017). Essa relação bidirecional funcional entre fígado e trato gastrointestinal é conhecida como eixo intestino-fígado (MAZZOTTI et al., 2016; GARCÍA-CASTILLO et al., 2016). Devido a essa relação anatômica e funcional, alterações em componentes, como a barreira intestinal ou MI podem afetar o metabolismo hepático (POETA; PIERRI; VAJRO, 2017).

## 1.2 Disbiose e DHGNA

A MI é o grupo de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, no qual inclui bactérias, archeas, fungos, parasitos e vírus (GARCÍA-CASTILLO et al., 2016). Proporciona diversos benefícios como a manutenção da integridade da barreira intestinal, metabolismo dos ácidos biliares, aquisição de nutrientes e prevenção de invasores patógenos (SHREINER; KAO; YOUNG, 2015; HENDRIKX; SCHNABL, 2019). Alterações de sua composição resultam na perda de suas funções fisiológicas, aumentando os agentes patógenos e reduzindo sua variedade, este quadro pode ser definido como disbiose intestinal (GARCÍA-CASTILLO et al., 2016; PETERSON; ROUND, 2014).

Na DHGNA, a disbiose é caracterizada pela redução da diversidade microbiana, com maior abundância relativa de espécies bactérias Gram negativas dos filos Proteobacteria e Bacteroidetes, família dos Enterobacteriaceae e gênero

*Escherichia* (JIANG et al., 2015; SOBHONSLIDSUK et al., 2018), e uma menor abundância do filo Firmicutes e família Prevotellaceae (JIANG et al., 2015; SHEN et al., 2017). Essas alterações têm associação à progressão da DHGNA por indução de inflamação via: redução da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), aumentando a permeabilidade intestinal; aumento de lipopolissacarídeo (LPS) por translocação; e aumento na produção de etanol endógeno (JIANG et al., 2015).

Sob disbiose, a MI é incapaz de exercer seu papel na homeostase local, resultando em maior permeabilidade da barreira intestinal (SALTZMAN et al., 2018). Essa, por sua vez, favorece uma alta exposição do fígado a microrganismos patogênicos e seus produtos como o LPS, peptidoglicano e DNA viral ou bacteriano, induzindo alterações pró-inflamatórias no metabolismo hepático (HRNCIR et al., 2021).

A permeabilidade seletiva do epitélio intestinal é mantida pelas “*tight junctions*” (TJ), que formam uma vedação entre células epiteliais intestinais para regular a entrada de água, íons e nutrientes e limitar a entrada de patógenos no sistema. Essas junções intercelulares são compostas por proteínas transmembranas, como ocludina, proteínas da família claudina, tricelulina e proteínas da zônula de oclusão (ULLUWISHEWA et al, 2011). Os AGCCs, como o butirato, propionato e acetato, são produzidos por algumas bactérias da MI através da fermentação de fibras da dieta, e possuem influência na expressão dessas proteínas da TJ, reduzindo a translocação bacteriana (KELLY et al, 2015).

Ademais, os AGCC atuam na estimulação dos hormônios da saciedade, como o peptídeo YY (PYY) e peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) nas células enteroendócrinas através dos receptores acoplados a proteína G FFAR3 e FFAR2 (CANFORA et al, 2019). A redução de AGCC advinda da baixa diversidade microbiana afeta as TJs, aumentando a permeabilidade intestinal favorecendo a translocação bacteriana e exposição hepática ao LPS (COX; WEST; CRIPPS, 2015; IACOB; IACOB; LUMINOS, 2019).

O LPS é uma endotoxina que ativa citocinas inflamatórias resultando na produção de espécies de radicais livres no fígado que contribuem para a progressão e desenvolvimento da DHGNA e EHNA. No fígado, o LPS ativa o sistema imunológico inato por meio de estimulação do receptor do tipo *Toll* 4 (TLR4). O LPS liga se ao CD14, ativando o TLR e o fator nuclear *kappa*-B (NFkB), que induz a expressão de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6) que contribuem para a inflamação e RI, consequentemente aumentando o acúmulo de gordura no fígado (FEROLLA et al., 2014; FEROLLA et al, 2016). Adicionalmente, sua ativação aumenta a produção de etanol, que por sua vez, ativa citocinas inflamatórias nas células epiteliais luminiais e macrófagos hepáticos (DAI et al., 2020). Em virtude das endotoxinas ativarem as células de Kupffer presentes no fígado, como consequência ocorre o aumento da produção de TNF- $\alpha$  e IL-6, que contribuem para o início da fibrose hepática (KOBLYIAK et al, 2018).

A disbiose intestinal também afeta o metabolismo da colina e N-óxido de trimetilamina (TMAO). A colina é constituinte de neurotransmissores e membranas celulares e mitocondriais (CORBIN; ZEISEL, 2012). É fornecida ao corpo principalmente a partir de alimentos, porém apenas uma pequena quantidade pode ser sintetizada internamente. Fisiologicamente, a colina dietética modula a produção de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) no fígado e participa da homeostase biliar (SCHUGAR et al, 2013). A depleção de colina causada pela disbiose afeta o metabolismo do colesterol e oxidação de ácidos graxos, contribuindo à transformação elevada de trimetilamina (TMA) em TMAO no fígado (JANEIRO et al, 2018). Essa elevada conversão de colina em TMA reduz sua biodisponibilidade, impactando na formação de VLDL com aumento do acúmulo de triglicerídeos no fígado, promovendo DHGNA (MOSZAK et al, 2021).

A MI têm importante influência na homeostase dos ácidos biliares. O microbioma está envolvido na síntese de ácidos biliares, ácido cólico e ácido quenodesoxicólico, regulando a expressão de enzimas da síntese de ácidos biliares (XIE; HALEGOUA-DEMARZIO, 2019). Ademais, a MI participa nos processos do metabolismo dos ácidos biliares, como conjugação de ácidos biliares no fígado,

reabsorção no íleo terminal, desconjugação no intestino delgado, conversão em bile secundária no cólon e na circulação entero-hepática, afetando expressão ou atividade de enzimas ou transportadores relacionados (MOUZAKI; LOOMBA, 2019). O metabolismo dos ácidos biliares alterado, assim como interrupção em qualquer etapa desse metabolismo pode ter impacto fisiopatológico, contribuindo para DHGNA (MOUZAKI; LOOMBA, 2019; WAHLSTROM et al, 2016). Os ácidos biliares podem regular o metabolismo e inflamação através do receptor farnesoide X (FXR) e do receptor acoplado à proteína G transmembrana 5 (TGR5). O FXR é predominantemente ativado por ácidos biliares primários, enquanto o TGR5, por ácidos biliares secundários (CHÁVEZ-TALAVERA et al, 2017; ARAB et al, 2017).

Metabolicamente, o FXR inibe a lipogênese *de novo*, aumenta a oxidação de ácidos graxos e regula a expressão gênica envolvida na homeostase dos triglicerídeos. Adicionalmente, regula positivamente a síntese de glicogênio hepático e regula a expressão do transportador de glicose-4 (GLUT-4) e GLP-1 que afeta a sensibilidade à insulina que está intimamente ligada à DHGNA (CHÁVEZ-TALAVERA et al, 2017). O TGR5 também afeta a homeostase da glicose via induzindo a secreção de GLP-1 que aumenta o gasto energético e atenua a obesidade induzida pela dieta (THOMAS et al, 2009).

### 1.3 Prebióticos

Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que conferem benefícios à saúde do hospedeiro associado à modulação da microbiota, estimulando a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis (GIBSON; ROBERFROID, 1995). O aumento dessas bactérias desejáveis, como as Bifidobactérias, poderia resultar na melhora da atividade de desintoxicação de enzimas, produção de bacteriocina e desconjugação biliar, redução dos níveis de amônia no sangue, produção de enzimas digestivas e vitaminas, assim como reduzir o pH intestinal, favorecendo resistência à colonização de potenciais patógenos (HILL, 1995; PATEL; DENNING, 2013; SANDERS et al, 2016).

Os substratos não digeridos no intestino delgado, são encaminhados para o intestino grosso, onde são metabolizados por uma série de bactérias que geram produtos benéficos, alterando positivamente a microbiota, tornando-a saudável (GIOVANNINI et al., 2007). Sua constituição é formada por carboidratos, sendo principalmente por oligossacarídeos e polissacarídeos. São encontrados em alimentos como a aveia, o tomate, a cebola, o trigo integral, a batata yacon e a biomassa de banana verde (TAMURA et al, 2007).

Os prebióticos mais utilizados são inulina, lactulose, oligofrutose, galacto-oligossacarídeo, oligossacarídeos do leite materno (GUARNER et al, 2012). A inulina é um frutano linear com ligações glicosídicas beta-(2-1)-frutossil-frutose (ROBERFROID, 2017), o que a torna indigesta. A inulina é cada vez mais utilizada em preparações alimentares, o que influencia a composição microbiana do trato gastrointestinal do hospedeiro (RAMIREZ-FARIAS et al, 2008). As Bifidobactérias podem fermentar a inulina no cólon produzindo gases (dióxido de carbono e hidrogênio), bem como lactato e AGCC; no entanto, seu principal efeito é na estimulação do crescimento de Bifidobactérias (FULLER et al, 2007). Há evidências que a suplementação de inulina pode afetar a atividade enzimática de desintoxicação hepática (FULLER et al, 2007) além de estimular simultaneamente várias sub produções de linfócitos T, células dendríticas e macrófagos, que induzem a fagocitose e contribuem para a eliminação de patógenos (NAGAHARA et al, 2011; ROLLER; RECHKEMMER; WATZL, 2004).

Os prebióticos sintéticos não absorvíveis como a lactulose, prosseguem até o cólon, onde são metabolizadas por bactérias colônicas, que por sua vez geram ácido acético e láctico, que reduzem o pH, conseqüentemente, inibindo o crescimento de bactérias intestinais produtoras de urease e promovendo a proliferação de lactobacilos (FUKUI, 2015). Apesar da maioria dos prebióticos serem advindos de alimentos naturais, existem alguns estudos demonstrando que o consumo excessivo (30 g/dia) poderia causar sintomas gastrointestinais, como flatulência (KLESSEN et al, 1997).

## 2 Prebióticos na DHGNA

Constantemente, estudos têm mostrado a eficiência dos prebióticos na prevenção ao desenvolvimento da DHGNA. Estudos em animais demonstraram redução do plasma lipídico e triglicerídeos hepáticos. A dose utilizada nesses estudos era, em sua maioria, de 10% do peso corporal, poucos utilizavam doses de 5 até 20%, e com diversos tipos de prebióticos (oligofrutose, inulina, lactulose) (PARNELL et al, 2012). Adicionalmente à redução dos triglicerídeos, os prebióticos demonstraram redução do colesterol da mesma forma (TRAUTWEIN et al, 1998). Muitos mecanismos foram propostos para explicar esses efeitos benéficos dos prebióticos em animais, redução de lipogênese *de novo* e aumento dos AGCC, redução do peso e gordura corporal, melhora da glicemia, modulação da MI e redução da inflamação (FAN, 2005; FIORDALISO et al, 1995; SUGATANI et al, 2008; DAUBIOUL et al, 2000).

Em humanos, Bomhof et al. (2019) demonstraram que em pacientes com DHGNA, o consumo de frutooligosacarídeos (FOS) em diferentes doses e períodos (8 g/dia por 12 semanas, e 16 g/dia por 24 semanas) aumentou relativamente o filo Actinobacteria e gênero *Bifidobacterium* na MI e, reduziu o gênero *Clostridium*. Lambert et al. (2015) observaram melhora na lesão hepática por meio da redução de marcadores não invasivos e bioquímicos de fibrose e inflamação em adultos obesos com DHGNA confirmada, sendo um grupo suplementado com 16 g/dia de prebiótico e o outro com placebo isocalórico, ambos grupos com recomendações de perda de peso mediada por mudanças no estilo de vida, por 24 semanas.

Javadi et al. (2018) avaliaram a suplementação de 10 g/dia de inulina por 3 meses, o grupo de pacientes com DHGNA que foram suplementados apresentou redução do IMC, peso, circunferência da cintura e quadril, TNF-a e IL-6 em relação ao grupo placebo. Os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), enzimas hepáticas que se apresentam alteradas na doença, também sofreram redução. Resultado semelhante foi encontrado por Daubioul et al. (2005), no qual participantes receberam 16 g/dia de oligofrutose por 8 semanas,

resultando na diminuição de ALT e AST e, após 4 semanas, redução dos níveis de insulina.

No estudo de Behrouz et al. (2017), administração de 16 g/dia de oligofrutose, por 12 semanas, em pacientes com DHGNA juntamente a mudanças no estilo de vida (dieta e recomendação de atividade física) teve efeito benéfico no metabolismo da insulina e níveis de leptina. Outro estudo conduzido por Behrouz et al. (2020) demonstrou que a suplementação com prebióticos (8 g duas vezes/dia), recomendação de prática de atividade física e dieta por 12 semanas em adultos com DHGNA teve efeitos positivos nos níveis de triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), ALT, AST e  $\gamma$ -glutamilttransferase (GGT), outra enzima hepática que se apresenta alterada na DHGNA.

Dewulf et al. (2013) avaliaram o tratamento com Synergy 1 (mistura de inulina/oligofrutose, 50/50), 16 g/dia durante 3 meses, em mulheres obesas. Após a intervenção, houve aumento de Bifidobactérias, promovendo modulação seletiva na composição da MI, além de tendência à redução da massa gorda, resultado demonstra que mudanças súbitas na MI estão correlacionadas à massa gorda. Chong et al. (2015) observaram que administração de metronidazol com inulina sem a perda de peso, resultou na redução significativa de ALT, em pacientes com EHNA.

Letexier, Diraison e Beylot (2003) demonstraram que o consumo de inulina junto a dieta moderadamente rica em carboidratos e pobre em gordura por 3 semanas, apresentou redução na lipogênese hepática e concentração de triacilglicerol plasmática de voluntários saudáveis em comparação ao placebo. Resultado que apresenta possível papel dos prebióticos na prevenção da DHGNA.

Todavia, estudos em humanos de maior qualidade ainda são insuficientes e os resultados aparentam ser inconsistentes. Seus diversos efeitos podem estar relacionados a característica específica do prebiótico utilizado, bem como o tipo de fermentação, quantidade e metabólitos produzidos. Outro fator é a biópsia hepática, que é um importante indicador clínico, no entanto difícil de se realizar amplamente. Adicionalmente, mais estudos de maior escala e duração, são necessários para a

compreensão e entendimento dos mecanismos e potenciais benefícios dos prebióticos na DHGNA (DAI et al, 2020; PARNELL et al, 2012).

### **3 CONCLUSÃO**

Mudanças no estilo de vida, incluindo a prática de exercícios físicos assim como dieta, são essenciais no tratamento da DHGNA, uma vez que esta não possui tratamento específico. A principal recomendação inclui redução de peso, visto que essa doença está associada a outras comorbidades como obesidade, RI e dislipidemia (CARR; ORANU; KHUNGAR, 2016; ARMANDI; SCHATTENBERG, 2021).

Nos últimos anos, diferentes abordagens direcionadas a MI surgiram com base em seu papel na DHGNA. Nesse cenário, o uso de prebióticos como estratégia terapêutica no tratamento da doença destaca uma série de benefícios no tratamento da DHGNA através de relatos experimentais na literatura. No entanto, mais estudos são necessários visto que seu efeito depende do tipo de tratamento, dosagem e período de exposição, bem como indicadores clínicos a serem avaliados. Nesse sentido, os prebióticos podem atuar como adjuvantes no tratamento da DHGNA.

## REFERÊNCIAS

ARAB, Juan P. et al, Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives, *Hepatology*, v. 65, n. 1, p. 350–362, 2017.

ARMANDI, Angelo; SCHATTENBERG, Jörn M., Beyond the Paradigm of Weight Loss in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Pathophysiology to Novel Dietary Approaches, *Nutrients*, v. 13, n. 6, p. 1977, 2021.

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.

BEHROUZ, Vahideh; JAZAYERI, Shima; ARYAEIAN, Naheed; *et al.* Effects of Probiotic and Prebiotic Supplementation on Leptin, Adiponectin, and Glycemic Parameters in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. **Middle East Journal of Digestive Diseases**, v. 9, n. 3, p. 150–157, 2017.

BOMHOF, Marc R. et al, Histological improvement of non-alcoholic steatohepatitis with a prebiotic: a pilot clinical trial, *European Journal of Nutrition*, v. 58, n. 4, p. 1735–1745, 2019.

BRUNT, Elizabeth M. et al, Nonalcoholic fatty liver disease, *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, n. 1, p. 15080, 2015.

BUZZETTI, Elena; PINZANI, Massimo; TSOCHATZIS, Emmanuel A., The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), *Metabolism*, v. 65, n. 8, p. 1038–1048, 2016.

CANFORA, Emanuel E. et al, Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM, *Nature Reviews Endocrinology*, v. 15, n. 5, p. 261–273, 2019.

CARR, Rotonya M.; ORANU, Amanke; KHUNGAR, Vandana, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 45, n. 4, p. 639–652, 2016.

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*, Vol. XX, No. X, 2017, *Hepatology*, v. 67, n. 1, p. 328–357, 2018.

CHÁVEZ-TALAVERA, Oscar et al, Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Gastroenterology*, v. 152, n. 7, p. 1679-1694.e3, 2017.

CHONG, Clara Yieh Lin; ORR, David; PLANK, Lindsay D.; *et al.* Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Inulin with Metronidazole in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 937, 2020.

CORBIN, Karen D.; ZEISEL, Steven H., Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression:, *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 28, n. 2, p. 159–165, 2012.

COX, Amanda J; WEST, Nicholas P; CRIPPS, Allan W, Obesity, inflammation, and the gut microbiota, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 3, n. 3, p. 207–215, 2015.

DAI, Xin et al, Microbial Metabolites: Critical Regulators in NAFLD, *Frontiers in Microbiology*, v. 11, p. 567654, 2020.

DAUBIOUL, Catherine A. et al, Dietary Oligofructose Lessens Hepatic Steatosis, but Does Not Prevent Hypertriglyceridemia in Obese Zucker Rats, *The Journal of Nutrition*, v. 130, n. 5, p. 1314–1319, 2000.

DAUBIOUL, C A et al, Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study, *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 59, n. 5, p. 723–726, 2005.

DAY, Christopher P.; JAMES, Oliver F.W., Steatohepatitis: A tale of two “hits”?, *Gastroenterology*, v. 114, n. 4, p. 842–845, 1998.

DEWULF, Evelyne M. et al, Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women, *Gut*, v. 62, n. 8, p. 1112–1121, 2013.

DONNELLY, Kerry L. et al, Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease, *Journal of Clinical Investigation*, v. 115, n. 5, p. 1343–1351, 2005.

FAN, Jian-Gao, Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model, *World Journal of Gastroenterology*, v. 11, n. 32, p. 5053, 2005.

FEROLLA, S. M. Microbiota intestinal e doença gordurosa hepática. *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*, ed. 72, 2017.

FEROLLA, S. M. et al. Beneficial effect of synbiotic supplementation on hepatic steatosis and anthropometric parameters, but not on gut permeability in a population with nonalcoholic steatohepatitis. *Nutrients*, v. 8, n. 7, p. 397, 2016.

FIORDALISO, Maria et al, Dietary oligofructose lowers triglycerides, phospholipids and cholesterol in serum and very low density lipoproteins of rats, *Lipids*, v. 30, n. 2, p. 163–167, 1995.

FULLER, Zoë et al, Influence of cabbage processing methods and prebiotic manipulation of colonic microflora on glucosinolate breakdown in man, *British Journal of Nutrition*, v. 98, n. 2, p. 364–372, 2007.

FUKUI, Hiroshi, Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia, *World Journal of Hepatology*, v. 7, n. 3, p. 425, 2015.

GARCÍA-CASTILLO, Valeria et al, Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle, *Journal of Medical Microbiology*, v. 65, n. 12, p. 1347–1362, 2016.

GIBSON, Glenn R.; ROBERFROID, Marcel B., Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics, *The Journal of Nutrition*, v. 125, n. 6, p. 1401–1412, 1995.

GIOVANNINI, Marcello et al, A Randomized Prospective Double Blind Controlled Trial on Effects of Long-Term Consumption of Fermented Milk Containing *Lactobacillus casei* in Pre-School Children With Allergic Asthma and/or Rhinitis, *Pediatric Research*, v. 62, n. 2, p. 215–220, 2007.

GUARNER, Francisco et al, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics October 2011, *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 46, n. 6, p. 468–481, 2012.

HENDRIKX, Tim; SCHNABL, Bernd, Antimicrobial proteins: intestinal guards to protect against liver disease, *Journal of Gastroenterology*, v. 54, n. 3, p. 209–217, 2019.

HILL, M J, Bacterial fermentation of complex carbohydrate in the human colon:, *European Journal of Cancer Prevention*, v. 4, n. 5, p. 353–358, 1995.

HRNCIR, Tomas et al, Gut Microbiota and NAFLD: Pathogenetic Mechanisms, Microbiota Signatures, and Therapeutic Interventions, *Microorganisms*, v. 9, n. 5, p. 957, 2021.

IACOB, Simona; IACOB, Diana Gabriela; LUMINOS, Luminita Monica, Intestinal Microbiota as a Host Defense Mechanism to Infectious Threats, *Frontiers in Microbiology*, v. 9, p. 3328, 2019.

JAVADI, Leila; KHOSHBATEN, Manouchehr; SAFAIYAN, Abdolrasoul; *et al.* Pro-and prebiotic effects on oxidative stress and inflammatory markers in non-alcoholic fatty liver disease. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 27, n. 5, p. 1031–1039, 2018.

JANEIRO, Manuel et al, Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target, *Nutrients*, v. 10, n. 10, p. 1398, 2018.

JASIRWAN, Chyntia Olivia Maurine et al, The role of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms, *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, v. 38, n. 3, p. 81–88, 2019.

JIANG, Weiwei et al, Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease, *Scientific Reports*, v. 5, n. 1, p. 8096, 2015.

KELLY, John R. et al, Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 9, 2015.

KLEESSEN, B et al, Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons, *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 65, n. 5, p. 1397–1402, 1997.

KOBYLIAK, Nazarii et al, A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial, *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, v. 27, n. 1, p. 41–49, 2018.

LAMBERT, Jennifer E. et al, Gut microbiota manipulation with prebiotics in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial protocol, *BMC Gastroenterology*, v. 15, n. 1, p. 169, 2015.

LETEXIER, Dominique; DIRAISON, Frédérique; BEYLOT, Michel, Addition of inulin to a moderately high-carbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans, *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 77, n. 3, p. 559–564, 2003.

MAZZOTTI, Arianna et al, Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Lifestyle-Gut-Gene Interaction, *Digestive Diseases*, v. 34, n. Suppl. 1, p. 3–10, 2016.

MOSZAK, Małgorzata et al, Nutritional Approach Targeting Gut Microbiota in NAFLD—To Date, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 4, p. 1616, 2021.

MOUZAKI, Marialena; LOOMBA, Rohit, Insights into the evolving role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: rationale and prospects for therapeutic intervention, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 12, p. 175628481985847, 2019.

NAGAHARA, Yukitoshi et al, Inulin stimulates phagocytosis of PMA-treated THP-1 macrophages by involvement of PI3-kinases and MAP kinases, *BioFactors*, v. 37, n. 6, p. 447–454, 2011.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, v. 106, n. 25, p. 3143–3421, 17 dez. 2002.

ODDY, Wendy H et al, The Western Dietary Pattern Is Prospectively Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescence, *American Journal of Gastroenterology*, v. 108, n. 5, p. 778–785, 2013.

PARNELL, Jill A. et al, The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance, *Liver International*, v. 32, n. 5, p. 701–711, 2012.

PATEL, Ravi Mangal; DENNING, Patricia Wei, Therapeutic Use of Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics to Prevent Necrotizing Enterocolitis, *Clinics in Perinatology*, v. 40, n. 1, p. 11–25, 2013.

POETA, Marco; PIERRI, Luca; VAJRO, Pietro, Gut–Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, *Children*, v. 4, n. 8, p. 66, 2017.

POLAKOWSKI, Camila Brandão, Impacto do uso de simbióticos no préoperatório de cirurgia por câncer colorretal, 2015.

RAMIREZ-FARIAS, Carlett et al, Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*, *British Journal of Nutrition*, v. 101, n. 4, p. 541–550, 2008.

ROLLER, Monika; RECHKEMMER, Gerhard; WATZL, Bernhard, Prebiotic Inulin Enriched with Oligofructose in Combination with the Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* Modulates Intestinal Immune Functions in Rats, *The Journal of Nutrition*, v. 134, n. 1, p. 153–156, 2004.

ROBERFROID, Marcel, Prebiotics: The Concept Revisited, *The Journal of Nutrition*, v. 137, n. 3, p. 830S-837S, 2007.

SALTZMAN, Emma T. et al, Intestinal Microbiome Shifts, Dysbiosis, Inflammation, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease, *Frontiers in Microbiology*, v. 9, p. 61, 2018.

SANDERS, Mary Ellen et al, Probiotic use in at-risk populations, *Journal of the American Pharmacists Association*, v. 56, n. 6, p. 680–686, 2016.

SCHUGAR, Rebecca C. et al, Role of Choline Deficiency in the Fatty Liver Phenotype of Mice Fed a Low Protein, Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet, *PLoS ONE*, v. 8, n. 8, p. e74806, 2013.

SHEN, Feng et al, Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease, *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, v. 16, n. 4, p. 375–381, 2017.

SHREINER, Andrew B.; KAO, John Y.; YOUNG, Vincent B., The gut microbiome in health and in disease:, *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 31, n. 1, p. 69–75, 2015.

SOBHONSLIDSUK, Abhasnee et al, The Association of Gut Microbiota with Nonalcoholic Steatohepatitis in Thais, *BioMed Research International*, v. 2018, p. 1–8, 2018.

SUGATANI, Junko et al, Comparison of enzymatically synthesized inulin, resistant maltodextrin and clofibrate effects on biomarkers of metabolic disease in rats fed a high-fat and high-sucrose (cafeteria) diet, *European Journal of Nutrition*, v. 47, n. 4, p. 192–200, 2008.

TAMURA, Manabu et al, Effects of Probiotics on Allergic Rhinitis Induced by Japanese Cedar Pollen: Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial, *International Archives of Allergy and Immunology*, v. 143, n. 1, p. 75–82, 2007.

TILG, Herbert; MOSCHEN, Alexander R., Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis, *Hepatology*, v. 52, n. 5, p. 1836–1846, 2010.

TRAUTWEIN, Elke A.; RIECKHOFF, Dörte; ERBERSDOBLER, Helmut F., Dietary Inulin Lowers Plasma Cholesterol and Triacylglycerol and Alters Biliary Bile Acid Profile in Hamsters, *The Journal of Nutrition*, v. 128, n. 11, p. 1937–1943, 1998.

ULLUWISHEWA, Dulantha et al, Regulation of Tight Junction Permeability by Intestinal Bacteria and Dietary Components, *The Journal of Nutrition*, v. 141, n. 5, p. 769–776, 2011.

WAHLSTRÖM, Annika et al, Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism, *Cell Metabolism*, v. 24, n. 1, p. 41–50, 2016.

XIE, Chencheng; HALEGOUA-DEMARZIO, Dina, Role of Probiotics in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Does Gut Microbiota Matter?, *Nutrients*, v. 11, n. 11, p. 2837, 2019.

YOUNOSSI, Zobair M. et al, Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: *HEPATOLOGY*, Vol. XX, No. X 2016, *Hepatology*, v. 64, n. 1, p. 73–84, 2016.

ZELBER-SAGI, Shira et al, Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population based study, *Journal of Hepatology*, v. 47, n. 5, p. 711–717, 2007.