

O efeito do uso de simbióticos por pacientes com Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica: revisão da literatura.

1. Taynara Crystina Alves de Freitas - Graduanda de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Endereço: tcadf159@gmail.com

2. Thaisa Borges Rocha - Docente de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Endereço: thaisaborgesnutricionista@yahoo.com.br

## **Resumo**

**Objetivo:** Fazer uma revisão sobre o uso de simbióticos em animais e indivíduos com DHGNA. **Métodos:** Foram selecionados artigos nas bases de dados: Medline, LILACS, SCOPUS, ScienceDirect, Scielo, entre 2010 a 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando os seguintes descritores em saúde: esteatose hepática, simbióticos e probióticos.

**Resultados:** Dos 10 artigos selecionados, 7 encontraram resultados benéficos para o uso de simbióticos em pacientes com DHGNA e 3 resultados negativos e/ou inconclusivos, sendo as principais cepas utilizadas Lactobacillus Paracasei, Lactobacillus Rhamnosus, Lactobacillus Acidophilus, Bifidobacteria Longum, Lactobacillus Bulgarius e Streptococcus Thermophilus. Os estudos diferem entre si nos resultados com relação à combinação das cepas. **Conclusões:** Podemos concluir que o uso do simbiótico pode trazer benefícios aos indivíduos com DHGNA, porém, são necessários mais estudos relativos à combinação de cepas nos probióticos, a posologia e o tempo de duração do tratamento.

**Palavras chaves:** Hepatopatia gordurosa não alcoólica, simbióticos e probióticos.

## **Introdução**

Simbióticos são considerados micro-organismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, trazem benefícios à saúde do ser humano. São caracterizados por serem formados por um ou mais probióticos e prebióticos. Entre seus benefícios estão: o

controle glicêmico, crescente número de bifidobactérias, melhora dos níveis de colesterol, auxílio na integridade da barreira intestinal e no controle de quadros de diarreia/constipação intestinal. Diante disso, os prebióticos e probióticos, trabalham de forma conjunta sendo considerados componentes dietéticos e funcionais <sup>(4)</sup>. Os probióticos, trazem efeitos benéficos à saúde de acordo com a cepa utilizada em quantidades adequadas pois alcançam o trato gastrointestinal e causam alteração na microbiota. Já os prebióticos são carboidratos não-digeríveis, que tem a capacidade de estimular o crescimento ou a atividade de um determinado conjunto de bactérias, acarretando benefícios mútuos ao indivíduo <sup>(3)</sup>.

A microbiota intestinal está relacionada com doenças metabólicas propiciando a resistência à insulina que causa a aceleração do acúmulo de gordura no fígado e inflamação das células hepáticas. Tal processo de resistência insulínica favorece no desenvolvimento ou agravamento da DHGNA<sup>(5)</sup>. Um fator considerado importante para a modificação da microbiota é a adesão a um estilo de vida saudável. Uma dieta interfere de forma positiva, desde que com o consumo adequado de fibras tornando, gradativamente, o intestino recolonizado. A microbiota intestinal é alterada positiva ou negativamente, dependendo da forma de intervenção, podendo ou não agravar o quadro de disbiose intestinal. As fibras são carboidratos não digeríveis, sendo estas solúveis ou insolúveis. As fibras solúveis são caracterizadas por alimentarem e aumentarem a quantidade de bactérias benéficas do intestino, os chamados prebióticos<sup>(2)</sup>.

Outra forma de intervir de forma positiva na microbiota intestinal é através da prática regular de atividade física, as cepas patobiontes são reduzidas em números e eleva-se o sistema imunitário ocorrendo a produção de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC) que são favoráveis e auxiliam na produção de antioxidantes<sup>(2)</sup>.

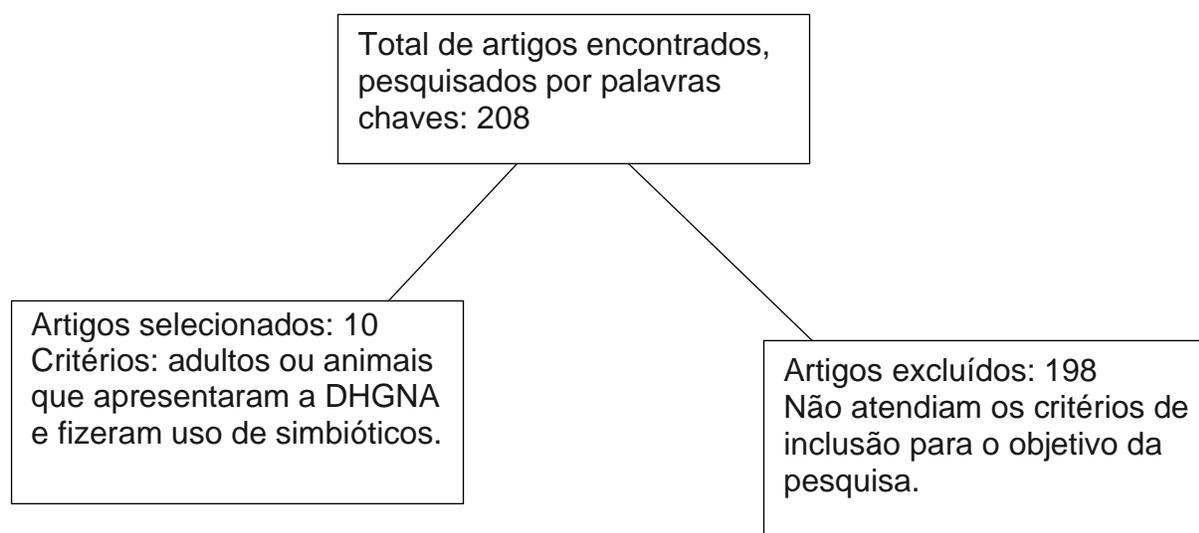
A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo de lipídeos nos hepatócitos e por inflamação no fígado gerada por estresse oxidativo. Do processo resulta a endotoxemia, que se dá através da formação de lipopolissacarídeos que ficam agregados à parede celular de bactérias gram negativas na microbiota intestinal. Esses lipopolissacarídeos destinam-se em direção à veia porta hepática resultando no desenvolvimento da DHGNA<sup>(1)</sup>.

Portanto, o objetivo do trabalho é fazer uma revisão sobre os efeitos do uso de simbióticos em animais e indivíduos com DHGNA.

## Materiais e Métodos

Foi feita uma busca por artigos originais, entre março e junho de 2020, nas bases de dados: Medline, LILACS, SCOPUS, ScienceDirect, Scielo, nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês e português. A distinção dos artigos foi realizada por meio do uso dos seguintes descritores em saúde (Decs): “esteatose hepática”, “simbióticos” e “probióticos”.

Foram encontrados 208 artigos, no período de 2010 a 2020, destes foram utilizados 10 artigos originais competentes ao tema para elaboração da pesquisa. Foram incluídos os seguintes critérios: os participantes deveriam ser animais ou adultos de ambos os sexos, com diagnóstico DHGNA, e que fizeram o uso de simbióticos, independente das cepas utilizadas. Foram excluídos estudos com participantes crianças, idosos e estudos que não abordam o assunto pesquisado.



## Resultados e Discussão

Cerca de 30% da população brasileira tem DHGNA, e aproximadamente metade dos portadores dessa doença, podem evoluir para um estado mais grave<sup>(6)</sup>. É fato que, o eixo fígado-cérebro é conceituado como uma unidade funcional e anatômica, e o processo de desregulação causando disbiose do intestino é uma forte influência na resposta imunológica e hepática. A inflamação derivada do intestino que advém de Padrões Moleculares Associados à Patógenos (PAMPS), dos lipopolissacárides e até mesmo de patógenos

virais, age em promoção à danos hepáticos. Dessa forma, o uso de probióticos como também de prebióticos e simbióticos, vem sendo realizado em várias doenças, principalmente DHGNA<sup>(2)</sup>.

Um estudo feito com 45 ratos Wistar divididos em 4 grupos de 10 ratos cada: G1 (controle); G2 (controle+simbiótico); G3 (hipercalórica+ simbiótico) e G4 (hipercalórica), com duração de 60 dias. Utilizaram-se de 5 ratos para indução da esteatose hepática através de uma análise de 30 dias de dieta hipercalórica. Usaram os simbióticos *Lactobacillus paracasei* LPC-37, *Bifidobacterium lactis* HN-0019, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus acidophilus* NCFM® e fruto-oligossacarídeos. Após 30 dias aferiram o peso dos animais e com 60 dias coletaram 4mL de sangue para análise de colesterol, triglicérides e enzimas hepáticas (TGP e TGO) e IL-6, que é marcador inflamatório. Em relação a expressão de aminotransferases, o Grupo 1 e o Grupo 4, tiveram maiores expressões de TGO e TGP. Tanto colesterol quanto triglicérides, dosados em ratos que estiveram com o uso dos simbióticos, não tiveram redução de valores. Na administração de simbióticos foram verificados redução dos níveis de aminotransferases e na expressão de IL-6. Entretanto, o simbiótico foi incapaz de prevenir e evitar a progressão de esteatose hepática em ratos <sup>(1)</sup>.

Outro estudo feito com 27 camundongos divididos em 3 grupos, grupo 1 controle com dieta de ração (CD, n=7), grupo 2 com dieta hiperlipídica deficiente em colina (HFCD, n=10) e grupo 3 com HFCD suplementada com Synbiotic 2000<sup>®</sup> Forte (HFCD + synb, n=10), com duração de 18 semanas/cada. O grupo HFCD+Synb recebeu as culturas de *Lactobacillus paracasei*; *Lactobacillus Plantas*; *Leuconostoc mesenteroides*; *Pediococcus pentosaceus*; farelo de aveia; pectina; amido resistente e inulina. Durante a 6 e 18 semanas foram coletadas amostras de sangue, funções fecais(microbiota) e tecido hepático para análise histológica. Nos resultados, o uso de simbióticos não reduziu o ganho de peso hepático nos grupos HFCD e nem a esteatose hepática; já o grupo com dieta rica em gordura e deficiente em colina sem o uso de simbióticos desenvolveu esteatose hepática, disbiose, endotoxemia e fibrose hepática; o que não aconteceu com o grupo que fez o uso de simbióticos associado à dieta hiperlipídica, que reduziu o grau de fibrose hepático <sup>(7)</sup>.

De acordo com Raso *et al.* (2014) <sup>(8)</sup>, em um estudo realizado por 6 semanas, utilizou 27 ratos divididos em 3 grupos. Grupo 1 (controle) com dieta balanceada; grupo 2 com dieta

hiperlipídica (HFD) e grupo 3 com HFD mais simbiótico (*Lactobacillus paracasei* B21060; arabinogalactano e frutooligossacarídeos). Após esse tempo, os grupos alimentados com HFD foram expostos à jejum de 6h, e em seguida receberam dextrano para serem coletadas amostras sanguíneas. Em resultados, os grupos alimentados com HFD tiveram lesões hepáticas em relação ao grupo controle, e esteatose hepática grau 2. O grupo que ingeriu HFD mais simbiótico reduziu os níveis de glicose, insulina e expressões dos marcadores TNF- $\alpha$  e IL-6. O simbiótico foi capaz de prevenir danos hepáticos, inflamação, resistência à insulina e pode ser útil ao tratamento do fígado gorduroso, limitando eventos de resistência à insulina em dietas hiperlipídicas.

Em outro estudo, 66 pacientes foram subdivididos em 2 grupos. No grupo A: 34 pacientes e no grupo B: 32. Durante 24 semanas, ambos foram induzidos à dieta de 1600kcal, exercícios físicos com duração de 30min ao dia em casa e receberam o grupo A o simbiótico *Bifidobacterium Longum* mais FOS e o grupo B placebo. Os pacientes foram avaliados no início e ao final do tratamento através de biópsias do fígado. O grupo A reduziu os parâmetros IMC(Índice de Massa Corpórea), AST(aspartato aminotransferase), ALT(alanina aminotransferase), c-GT(chorionic gonadotropin), tempo de protrombina, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, bilirrubina, glicose, TNF-a, PCR em relação ao B, além de ter havido uma melhora na histologia hepática. O uso de simbióticos foi considerado ideal durante tratamento, pois reduziu a esteatose e alterou positivamente a flora intestinal evitando a ação da endotoxina e inflamação hepática <sup>(9)</sup>.

No Irã foi realizado, durante 24 semanas com 90 indivíduos, estes foram divididos em 3 grupos que apresentavam doença hepática gordurosa não alcoólica, 2 grupos de intervenção com o uso de iogurte simbiótico e convencional, respectivamente, e 1 grupo controle. Nas culturas do grupo simbiótico haviam *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*., além de *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* como probiótico e inulina como prebiótico. Durante 0, 8, 16 e 24 semanas foram avaliados o grau de esteatose hepática através da ultrassonografia dos pacientes em jejum, testes bioquímicos para determinar concentrações de enzimas hepáticas, medidas antropométricas e pressão arterial, além de ter sido realizado um recordatório alimentar com os participantes a cada 8 semanas até o desfecho do estudo. Nos resultados laboratoriais, o grupo dos simbióticos demonstraram redução maior nos níveis de enzimas

hepáticas, colesterol total e triglicérides. Sendo assim, o uso do iogurte simbiótico demonstrou melhoria no grau de esteatose e perfil lipídico, além de diminuir o nível de enzimas hepáticas <sup>(10)</sup>.

Um estudo com 89 participantes, 58 homens e 31 mulheres foram divididos em dois grupos, grupo dos simbióticos (n=55) e grupo controle (n=49), durante 10 a 14 meses. Foi utilizado como simbiótico Frutooligossacarídeo mais *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, enquanto no controle foi usado a maltodextrina. Foi avaliado a quantidade de gordura no fígado no início e final do tratamento através de espectroscopia de ressonância magnética. Não houve diferença nos parâmetros bioquímicos, clínicos, perfil lipídico e durante o estudo a grande quantidade de *Bifidobacterium* foi utilizada como marcador de boa adesão do simbiótico no organismo. Após 6 meses, a quantidade de macronutrientes foi reduzida e não causou alteração significativa nos resultados entre os dois grupos randomizados, assim como a atividade física. Houve redução geral da gordura hepática, porém não reduziu a quantidade de lipoproteínas circulantes. Concluindo, não houve redução significativa da gordura hepática com o uso do simbiótico <sup>(11)</sup>.

Mofidi, *et al.* (2017) <sup>(12)</sup> durante 28 semanas, estudaram 50 pacientes com DHGNA finalizando o estudo com 84% dos pacientes (n= 42 total), divididos em grupo simbiótico (n=25) e grupo controle (n=25). Estes foram orientados a seguir uma dieta equilibrada em energia e a praticar exercícios físicos de acordo com a recomendação dos Institutos Nacionais de Saúde e Associação Norte-Americana para estudo da obesidade, e foram acompanhados a cada 7 semanas. Foram utilizados os probióticos *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobactéria breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus bulgaricus.*, o prebiótico frutooligossacarídeo, culturas probióticas (magnésio), estearato (fonte: mineral e vegetal), além de um capuz vegetal sula (hidroxipropilmetil celulose). No grupo do simbiótico foram reduzidos os níveis de enzimas hepáticas e citocinas inflamatórias, houve melhora na fibrose hepática e na resistência à insulina. Como resultado do estudo, o uso do simbiótico pode causar melhora no aspecto físico hepático em pacientes eutróficos com DHGNA.

No Irã, 52 pacientes com DHGNA, durante 28 semanas, foram divididos em grupo dos simbióticos (n=26) e grupo controle em uso de capsula de maltodextrina (n=26), ambos

foram aconselhados a seguir uma dieta adequada em energia e a praticar atividade física, de acordo com as Diretrizes Clínicas sobre Identificação, Avaliação e Tratamento de Sobrepeso e Obesidade em Adultos do NIH e da Associação Norte-Americana para o Estudo da Obesidade. O simbiótico era composto de *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus bulgaricus*, também foi utilizado o prebiótico frutooligossacarídeo, culturas probióticas estearato de magnésio (fonte: mineral e vegetal) e uma cápsula vegetal (hidroxipropilmetilcelulose). Foram feitos testes bioquímicos após 7, 14, 21 e 28 semanas com jejum de 12 horas, além da avaliação da fibrose hepática por elastografia transitória no início e no final do estudo. Houve redução nos dois grupos das medidas de IMC e RCQ (relação circunferência-quadril), além de ter havido redução dos marcadores inflamatórios do grupo dos simbióticos. Os autores concluíram que simbióticos são eficazes na melhora do estilo de vida, reduzindo significativamente marcadores inflamatórios hepáticos <sup>(13)</sup>.

Em 2016, Asgharian *et al.*, <sup>(14)</sup> realizaram um estudo no Irã com 38 participantes no grupo dos simbióticos e 36 no grupo controle, durante 8 semanas. O simbiótico utilizado (Famifact/500mg), continha as bactérias probióticas *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus* e frutooligossacarídeo e o amido foi utilizado como placebo. Foram feitos recordatórios alimentares no início e fim do estudo e coletadas amostras de sangue após 12 horas de jejum noturno, PCR e enzimas hepáticas foram analisadas. Não houve diferença nas características basais entre os dois grupos, porém houve aumento no nível de enzimas hepáticas do grupo placebo, e estas não foram relacionadas à atividade física e/ou ingestão alimentar. Concluíram que o uso do simbiótico é eficaz para melhora dos sintomas da DHGNA e para evitar a progressão da mesma.

No estudo feito em Irã, com 75 participantes que tinham DHGNA, foram divididos em 4 grupos, 3 grupos de intervenção e 1 controle. Grupo 1 (capsulas probióticas – *Bifidobacterium Longum* e *Lactobacillus Acidophilus*); grupo 2 (inulina prebiótica); grupo 3 (simbiótico) e grupo 4 (controle – capsula de leite sem gordura e lactose), com duração de 3 meses. Os participantes foram avaliados em relação à alimentação no início e final do

estudo, assim como coletadas amostras de sangue após 12 horas de jejum noturno no início e no final do estudo. Coletaram medidas antropométricas através de um questionário. Houve redução de enzima hepática nos grupos de intervenção, melhorando o aspecto gorduroso do fígado, em relação ao grupo placebo, além de ter diminuído o parâmetro IMC. Em resultados, a suplementação de probióticos ou de simbióticos recuperou o grau de esteatose hepática de pacientes com a DHGNA<sup>(15)</sup>.

Em 2014 e 2017 foram realizados com ratos<sup>(1,8)</sup> ambos com a cepa *Lactobacillus Paracasei* adicionada de Frutooligossacarídeos (FOS), porém, os estudos diferem quanto ao tipo de dieta. Considerando que no primeiro estudo foi administrada uma dieta hipercalórica, e no segundo uma dieta hiperlipídica, os autores demonstraram aspectos positivos do uso de simbiótico, pois houve redução dos níveis de IL-6 nas células hepáticas no primeiro estudo, e no segundo prevenção do desenvolvimento e progressão de danos hepáticos.

Três estudos<sup>(9-11)</sup> foram realizados com grupos de pessoas que usaram simbióticos e grupos controle, sendo que dois destes estudos tiveram duração de 24 semanas e o outro de 10 a 14 meses. Nos três estudos as entre as cepas administradas, coincidem apenas o FOS e *Bifidobacterium Lactis*. O estudo de Bakhshimoghaddam com duração de 24 semanas inseriu na pesquisa um grupo para ingerir iogurte convencional. Nos estudos de (BAKSHIMOGHADDAM, Farnush *et al.*, 2018) os participantes tiveram redução de marcadores inflamatórios nas células do fígado e melhora no quadro de esteatose hepática, enquanto no de (SCORLETTI, Eleonora *et al.*, 2020) os participantes não tiveram redução significativa. E no estudo de (MALAGUARNERA, Michele *et al.*, 2011) os efeitos do uso de simbióticos foram positivos, tendo a redução da DHGNA e evitando a ação da endotoxina e da inflamação hepática, pois houve melhora da colonização intestinal.

Foram feitos dois estudos<sup>(7,8)</sup>, com três grupos cada, sendo administrada a dieta hiperlipídica deficiente em colina no primeiro estudo e no segundo dieta hiperlipídica, ambas associadas à simbióticos, e coincide nos estudos a cepa *Lactobacillus Paracasei*. Nos resultados, tanto do primeiro quanto do segundo estudo, o grupo alimentado com dieta hiperlipídica desenvolveu esteatose hepática, endotoxemia e inflamação. No primeiro estudo o uso do simbiótico associado à dieta hiperlipídica não reduziu o grau de esteatose hepática, enquanto no segundo houve redução de marcadores inflamatórios TNF- $\alpha$  e IL-6,

níveis de glicose e resistência à insulina, podendo ser útil o uso do simbiótico associado à dieta hiperlipídica.

Dois estudos <sup>(12,13)</sup> com duração de 28 semanas, avaliaram dois grupos cada, sendo 1 controle e 1 grupo com administração de simbióticos. Ambos os estudos utilizaram dieta adequada em energia e a prática de atividade física recomendada pelas Diretrizes Clínicas sobre Identificação, Avaliação e Tratamento de Sobrepeso e Obesidade em Adultos do NIH e da Associação Norte-Americana para o Estudo da Obesidade. As cepas utilizadas para estes estudos foram *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus bulgaricus*, também foi utilizado FOS, culturas probióticas estearato de magnésio (fonte: mineral e vegetal) e uma cápsula vegetal (hidroxipropilmetilcelulose). Ambos obtiveram em seus resultados redução de marcadores inflamatórios do fígado entre os grupos de estudo.

No Irã<sup>(14,15)</sup> estudaram dois grupos de 74 e 75 participantes, respectivamente. Ambos usaram as cepas *Lactobacillus Acidophilus* e *Bifidobacterium Longum*. Foram feitos recordatórios alimentares no início e ao final dos estudos, e coletadas amostras de sangue em jejum noturno de 12h. Em resultados, ambos os estudos tiveram redução de sintomas relacionados à DHGNA, assim como diminuição dos agravos da doença.

Dos 10 artigos selecionados, 7 encontraram resultados benéficos para o uso de simbióticos em pacientes com DHGNA ou ratos com a mesma patologia e 3 não benéficos e/ou inconclusivos, sendo as principais cepas utilizadas *Bifidobacteria Longum*, *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Bulgarius*, *Lactobacillus Paracasei*, *Lactobacillus Rhamnosus*, e *Streptococcus Thermophilus*, sendo o principal prebiótico utilizado o FOS. Podemos concluir que o uso do simbiótico pode trazer benefícios aos indivíduos com DHGNA, porém, são necessários mais estudos relativos à combinação de cepas nos probióticos, a posologia e o tempo de duração do tratamento.

**Tabela 1. Análise de resultados benéficos de acordo com a cepa utilizada.**

<b>Cepa</b>	<b>Artigos com resultados benéficos</b>	<b>Artigos com resultados não benéficos e/ou inconclusivos</b>
<i>Bifidobacteria Longum</i>	5	0
<i>Lactobacillus Acidophilus</i>	4	1
<i>Lactobacillus Bulgarius</i>	4	0
<i>Lactobacillus Paracasei</i>	4	2
<i>Lactobacillus Rhamnosus</i>	3	1
<i>Streptococcus Thermophilus</i>	4	0

## REFERENCIAS

1. TAGLIARI, Eliane *et al.* IMPACTO DO USO DE SIMBIÓTICO NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM MODELO DE RATOS. **ABCD, arq. bras. cir. dig.** 2017; 30(3): 211-215. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-67202017000300211&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202017000300211&lng=en&nrm=iso)>. Acessado em: 11 de março de 2020.
2. BRASIL, Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH). **Papel da microbiota do uso de prebióticos, simbióticos e probióticos nas doenças do fígado e trato digestivo.** 2019; 1-83.
3. SOUZA, Fabiola Suano *et al.* Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas. **Revista Paulista de Pediatria.** 2010; 28(1): 86-97. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rpp/v28n1/v28n1a14.pdf>. Acessado em: 24 de março de 2020.
4. Flesch AGT, Poziomyck AK, Damin DC. O uso terapêutico dos simbióticos. **ABCD Arq Bras Cir Dig.** 2014; 27(3): 206-9. Ma, J., Zhou, Q. e Li, H. Microbiota intestinal e doença hepática gordurosa não alcoólica: insights sobre mecanismos e terapia. **Nutrients.** v.9, n.10, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691740/> . Acessado em: 05 de abril de 2020.
5. BRASIL. Ministério da saúde. Esteatose Hepática. 28 dezembro, 2016. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2369-esteatose-hepatica>. Acesso em: 12 de março de 2020.
6. PINTO, Helena Cortez *et al.* Microbiota Modulation With Synbiotic Decreases Liver Fibrosis in a High Fat Choline eficiente Diet Mice Modelo f Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). **GE Port J Gastroenterol.** 2016; 23(3): 132-141. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868449/>. Acesso em: 19 de maio de 2020.
7. RASO, Giuseppina Mattace *et al.* Efeitos de um simbiótico baseado em Lactobacillus paracasei B21060 na esteatose, sinalização da insulina e expressão de receptores do tipo pedágio em ratos alimentados com dieta hiperlipídica. **O jornal de Bioquímica Nutricional.** 2014; 25: 81-90. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955286313002003>. Acesso em: 20 de maio de 2020.

8. MALAGUARNERA, Michele *et al.* Bifidobacterium Longum com frutooligossacarídeos em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica. **Dig Dis Sci**. Itália. 2011; 2(57): 545-553. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-011-1887-4>. Acesso em: 10 de maio de 2020.
9. BAKHSHIMOGHADDAM, Farnush *et al.* Daily Consumption of Synbiotic Yogurt Decreases Liver Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. **The Journal of Nutrition Nutrition and Disease**. 2018; 8(148): 1276-1284. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931231/>. Acesso em: 19 de maio de 2020.
10. SCORLETTI, Eleonora *et al.* Sinbióticos alteram microbiomas fecais, mas não gordura ou fibrose hepática, em um estudo randomizado de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. **Gastroenterologia**. 2020; 158(6): 1597-1610. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508520301244>. Acesso em: 30 de maio de 2020.
11. MOFIDI, Fatemeh *et al.* Suplementação Synbiotic em pacientes magros com doença hepática gordurosa não alcoólica: um ensaio clínico piloto, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. **Br. J. Nut.** 2017; 117(5): 662-668. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28345499/?from\\_term=prebiotic+and+probiotic%2C+steatosis&from\\_filter=pubt.clinicaltrial&from\\_pos=3](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28345499/?from_term=prebiotic+and+probiotic%2C+steatosis&from_filter=pubt.clinicaltrial&from_pos=3). Acesso em: 30 de maio de 2020.
12. ESLAMPARAST, Tannaz *et al.* Suplementação Synbiotic na doença hepática gordurosa não alcoólica: um estudo piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. **Am J Clin Nutr.** 2014; 99(3): 535-542. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401715/>. Acesso em: 05 de junho de 2020.
13. ASGHARIAN, Atefe *et al.* O efeito da suplementação simbiótica em enzimas hepáticas, proteína C reativa e achados ultrassonográficos em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica: um ensaio clínico. **Int J Prev Med**. 2016; 7(59). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809112/>. Acesso em: 14 de junho de 2020.
14. JAVADI, Leila *et al.* O efeito do probiótico e / ou pré-biótico nos testes de função hepática em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica: um estudo clínico randomizado, duplo-cego. **Revista Médica do Crescente Vermelho Iraniano**. 2017; 19(4). Disponível em: <https://sites.kowsarpub.com/ircmj/articles/13216.html>. Acesso em: 14 de junho de 2020.

## RESOLUÇÃO n°038/2020 – CEPE

### ANEXO I

#### APÊNDICE ao TCC

##### Termo de autorização de publicação de produção acadêmica

O(A) estudante Taynara Crystina Alves de Freitas do Curso de Nutrição ,matrícula 2016100670055-9, telefone: 62 994841942 e-mail [tcadfl59@gmail.com](mailto:tcadfl59@gmail.com) , na qualidade de titular dos direitos autorais, em consonância com a Lei nº 9.610/98 (Lei dos Direitos do autor), autoriza a Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) a disponibilizar o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: Uso de simbióticos por pacientes com Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica: revisão da literatura, gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, por 5 (cinco) anos, conforme permissões do documento, em meio eletrônico, na rede mundial de computadores, no formato especificado (Texto (PDF); Imagem (GIF ou JPEG); Som (WAVE, MPEG, AIFF, SND); Vídeo (MPEG, MWV, AVI, QT); outros, específicos da área; para fins de leitura e/ou impressão pela internet, a título de divulgação da produção científica gerada nos cursos de graduação da PUC Goiás.

Goiânia, 11 de dezembro de 2020.

Assinatura do(s) autor(es): \_\_\_\_\_

*Taynara Crystina*

Nome completo do autor: Taynara Crystina Alves de Freitas

Assinatura do professor-orientador: \_\_\_\_\_

*Thaina B. Rocha*

Nome completo do professor-orientador: \_\_\_\_\_