



CONGRESSO PAULISTA DE GASTROENTEROLOGIA

Disbiose E Sua Associação Com A Patogênese De Comorbidades Hepáticas

Maria Isabel de Castro Rui, Ana Júlia Cardoso Corona, Sarah de Souza Oliveira, Pietra Sardinha Silvestre Mousinho, Ana Carolina Coutinho Engelhardt Bravin, Júlia Surrage da Matta, Bárbara Guimarães Oliveira, João Pedro Assis de Paiva e Júlia Brandão de Carvalho.

Universidade Vila Velha

Palavras-chave

- Fígado
- Disbiose
- Eixo intestino-fígado
- Microbiota
- Cirrose
- Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Introdução

A **microbiota intestinal humana** possui um papel importante na saúde, essa é moduladora da patogênese do fígado pelo “**eixo intestino-fígado**”. Quando o equilíbrio entre os microrganismos e o organismo hospedeiro é interrompido, ocorrem mudanças na composição e função da microbiota, a chamada **DISBIOSE**.

A disbiose é caracterizada por duas características principais: a **redução ou perda completa de alguns comensais** e o **crescimento excessivo de patobiontes**. Essa, é responsável por consequências, em particular, alteração da absorção intestinal de nutrientes, da distribuição de nutrientes, da produção de endotoxinas e de metabólitos para o fígado.

Essas perturbações possuem como desfecho a **inflamação**, a **cirrose**, a **doença hepática gordurosa não alcoólica (NASH)**, a **doença hepática crônica**, dentre outras repercussões.

Sendo assim, a necessidade imperante de uma maior compreensão e difusão do tema.



Objetivos

- Realizar revisão de literatura, priorizando artigos de maior relevância técnica;
- Trazer maior maior visibilidade à temática;
- Concluir se existe correlações evidentes entre disbiose e alterações clínicas hepáticas;
- Esclarecer possíveis causalidades intestinais como patogênese de comorbidades hepáticas.

Métodos

Foram selecionados artigos científicos usando como meios de pesquisa as plataformas **PubMed** e **Scielo**, do ano de **2020/2021**, destes, foram incluídos **revisão** e **revisão sistemática**, selecionados por meio de filtros disponíveis nas próprias plataformas.

Utilizou-se as seguintes palavras-chave para a realização da pesquisa: **liver, disease, dysbiosis**.



Resultados

O **intestino** tem uma relação próxima com o **fígado** através da **veia porta**. Assim, componentes do intestino e sinais imunológicos são **transferidos** para o fígado, levando à **diminuição da barreira intestinal**. Isso **expõe o órgão às endotoxinas microbianas**, levando à **NASH**, que promove a progressão para um **fenótipo inflamatório e fibrótico**. Esse estado leva à inflamação e à **fibrose/cirrose**. (DEWIDAR, 2021)

A microbiota pode produzir vários **metabólitos**, como **etanol**, que contribui para a progressão de doença hepática alcoólica. Também, interfere na produção de **ácidos graxos de cadeia curta**, que causam efeitos adversos na sensibilidade à insulina, metabolismo de lipídios e glicose. **Aumento na translocação bacteriana** leva a infecção sistêmica, vasodilatação, falência de órgãos e morte de hepatócitos. (JIANG, 2021)

● Ácidos Graxos De Cadeia Curta E NASH

- **Alteração do metabolismo do hospedeiro**, regulando a produção de ácidos graxos de cadeia curta (**SCFA**) - efeitos benéficos na sensibilidade à insulina e no metabolismo de lipídeos e glicose;
- **Aumento da permeabilidade intestinal**;
- Translocação do lipopolissacarídeo bacteriano (**LPS**) para a **circulação sistêmica** - deposição de gordura no fígado, progressão NASH, ganho de peso e diabetes;
- **Supressão da expressão do fator adipócito induzido pelo jejum (FIAF)** no epitélio intestinal - **aumento do armazenamento de TAG** nos tecidos periféricos;
- **Aumento da concentração de álcool no sangue em NASH** - origem de níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (**ROS**).

(DEWIDAR, 2021)

- Populações de organismos benéficos, como *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii*, **reduzem**, enquanto as populações de bactérias nocivas **umentam**;
- Por meio de diversos mecanismos, esse vento resulta na **ruptura das proteínas de junção apertada (TJPs)** entre as **células epiteliais adjacentes**. Isso possibilita aumento da passagem paracelular de padrões moleculares associados a patógenos (**PAMPs**) para a **veia porta**;
- PAMPs, que são ligantes endógenos para receptores Toll-like (TLRs), ao realizarem **ligação com os TLRs hepáticos** resulta na **ativação de cascatas pró-inflamatórias e pró-fibróticas** que levam ao desenvolvimento de NASH.
- **Revisão sistemática e meta-análise** analisou 25 ensaios clínicos que estudaram a influência de pré, pró e simbióticos em pacientes com NASH e apóia o uso de **terapias microbianas** no tratamento da NAFLD, uma vez que foram encontrados resultados positivos para o índice de massa corporal, enzimas hepáticas, colesterol sérico, colesterol de lipoproteína de baixa densidade e triglicerídeos

(JADHAV, 2021)

● Cirrose

- O **estágio final comum da doença hepática crônica** está associada a uma cascata de eventos.
- A fisiopatologia está relacionada, principalmente com o **supercrescimento bacteriano no intestino delgado**, com a **permeabilidade intestinal alterada** e com a **disbiose**;
- **Toxinas bacterianas** que entram na **circulação portal ou sistêmica** podem causar diretamente a **morte de hepatócitos**;
- A **disbiose** também afeta a **função da barreira intestinal** e **umenta a translocação bacteriana**, levando a infecções, inflamação sistêmica e vasodilatação, que contribuem para a **descompensação aguda e falência de órgãos**.

(TREBICKA, 2020)

- A translocação bacteriana patológica (BT) leva à **inflamação sistêmica**, e conseqüentemente do tecido hepático.
- Um patógeno potencial que está relacionado na sua maioria com a evolução da doença e que está presente na microbiota intestinal é a **Escherichia coli**, uma **bactéria gram negativa**.
- **Infecções secundárias** podem estar presentes como a peritonite bacteriana espontânea e a descompensação hepática aguda.
- **Probióticos** podem diminuir os níveis séricos de amônia e endotoxina, melhorar a HE mínima e prevenir o desenvolvimento evidente de HE na cirrose.

(WOODHOUSE, 2020)

● Doença Hepática Crônica

- No início da doença hepática crônica podem já ocorrer alterações na microbiota mesmo antes de danos hepáticos detectáveis.
- **Perturbações no microbioma intestinal são uma marca registrada de doença hepática crônica avançada**, podendo elevar a taxa de progressão à insuficiência hepática e aumentar a suscetibilidade à infecção.
- À medida que a doença hepática crônica progride, as alterações na microbiota (disbiose) são mantidas e ainda mais exacerbadas, provavelmente por alterações na motilidade intestinal, permeabilidade, função de barreira para o compartimento linfático e sanguíneo, hipertensão portal e sistema imunológico.
(TREBICKA, 2020)

● **Transplante de microbiota - expectativas atuais e futuras**

- Os transplantes da microbiota intestinal para modelos animais livres de germes podem resultar na transferência do fenótipo da doença hepática gordurosa
- Estudos mostram que **a microbiota intestinal afeta o metabolismo lipídico no fígado**, independente da obesidade.
- Em modelos animais, foi demonstrado que **a microbiota pode ser utilizada para fins terapêuticos**, desde a transferência desse ecossistema de animais saudáveis e magros para um modelo de camundongo de NAFLD (esteatohepatite induzida por dieta rica em gordura) pode **induzir uma diminuição no acúmulo de lipídios no fígado, bem como nos níveis de transaminase sérica.**

(MILOVANOVIC, 2021)

- **O transplante fecal é empregado para restaurar o microbioma.** Pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas junto com o transplante fecal após antibioticoterapia (com fezes armazenadas antes do início da antibioticoterapia) demonstraram ter uma restauração da diversidade e composição microbiana
- Estudos clínicos estão sendo realizados utilizando o **transplante fecal para o tratamento de vários estados de doença, como obesidade, síndrome do intestino irritável e doença inflamatória do intestino.**

(MALNICK, 2021)

Conclusão

Nos últimos anos, tem havido especial interesse no papel das **alterações da microbiota (disbiose)** no desenvolvimento de inflamação crônica e doenças sistêmicas, dentre elas, **doenças hepáticas**. Os **metabólitos derivados do intestino**, benéficos ou prejudiciais, são carreados pela **veia porta** diretamente para o fígado, como os ácidos graxos de cadeia curta, que possuem destaque nesse cenário. Nesse aspecto, **eixo intestino-fígado** desempenha um papel importante na manutenção de um fígado saudável e na patogênese dessas doenças, em que microbiota intestinal atua como um dos principais determinantes dessa relação. As **doenças hepáticas**, incluindo **doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD)**, **doença hepática alcoólica (ALD)**, **cirrose e carcinoma hepatocelular**, estão associadas a alterações composicionais e funcionais da microbiota intestinal.

Referências

CHEN, Jiezhong; VITETTA, Luis. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. **International Journal of Molecular Sciences** , [s. l.], v. 21, ed. 15, 23 jul. 2020. DOI 10.3390/ijms21155214. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717871/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

DEWIDAR, Bedair; KAHL, Sabine; PAFILI, Kalliopi; RODEN, Michael. Metabolic liver disease in diabetes - From mechanisms to clinical trials. **National Library of Medicine** , [s. l.], Junho 2020. DOI 10.1016/j.metabol.2020.154299. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32569680/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

DÍAZ, Julio Plaza; URRÁ, Patricio Solís; RODRÍGUEZ, Fernando Rodríguez; ARANCIBIA , Jorge Olivares; OLIVEROS, Miguel Navarro; MOLINA , Francisco Abadía; MERCADO, Ana I Álvarez. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. **National Library of Medicine** , [s. l.], v. 21, 7 nov. 2020. DOI 10.3390/ijms21218351. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171747/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

FAIRFIELD, Bradley; SCHNABL, Bernd. Gut dysbiosis as a driver in alcohol-induced liver injury. **JHEP Reports**, [s. l.], v. 3, ed. 2, 10 dez. 2020. DOI 10.1016/j.jhepr.2020.100220. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7868813/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

GUPTA, Haripriya et al. Gut Microbiota at the Intersection of Alcohol, Brain, and the Liver. **Journal of Clinical Medicine**, Hallym University, Chuncheon 24253, Korea, v. 10, ed. 3, p. 541, 2 fev. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/jcm10030541>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/3/541#cite>. Acesso em: 11 jun. 2021.



HRNCIR, Tomas; HRNCIROVA, Lucia; KVERKA, Miloslav; HROMADKA, Robert; MACHOVA, Vladimira; TRCKOVA, Eva; KOSTOVCIKOVA, Klara; KRALICKOVA, Pavlina; KREJSEK, Jan; TLASKALOVA-HOGENOVA, Helena. Prebiotic Impacts of Soybean Residue (Okara) on Eubiosis/Dysbiosis Condition of the Gut and the Possible Effects on Liver and Kidney Functions. **Microorganisms**, [s. l.], ano 2021, v. 9, n. 957, ed. 5, 29 abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050957>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/5/957/htm>. Acesso em: 16 jun. 2021.

JADHAV, Kavita; COHEN, Taylor S. Can You Trust Your Gut? Implicating a Disrupted Intestinal Microbiome in the Progression of NAFLD/NASH. **Front Endocrino**, [s. l.], 21 out. 2020. DOI 10.3389/fendo.2020.592157. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7641624/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

JIANG , Xiaofan et al. Advances in the Involvement of Gut Microbiota in Pathophysiology of NAFLD. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], v. 7, 29 jun. 2020. DOI 10.3389/fmed.2020.00361. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7403443/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

KHAN, Ashiq et al. Understanding the Effects of Gut Microbiota Dysbiosis on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Possible Probiotics Role: Recent Updates. **International Journal of Biological Sciences**, [s. l.], v. 17, ed. 3, 8 fev. 2021. DOI 10.7150/ijbs.56214. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33767591/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

KOTELNICKA, Oliwia Gawlik; STRZELECKI, Dominik. Probiotics as a Treatment for “Metabolic Depression”? A Rationale for Future Studies. **Pharmaceuticals, Department of Affective and Psychotic Disorders**, Medical University of Lodz, 90-419 Lodz, Poland, ano 2021, v. 14, ed. 4, 20 abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/ph14040384>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/4/384#cite>. Acesso em: 14 jun. 2021.

MALNICK , Stephen et al. Treating the Metabolic Syndrome by Fecal Transplantation—Current Status. **Biology**, [s. l.], v. 10, ed. 5, 20 maio 2021. DOI doi.org/10.3390/biology10050447. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-7737/10/5/447/htm>. Acesso em: 13 jun. 2021



MILOVANOVIC, Tamara; PANTIC, Ivana; DRAGASEVIC, Sanja; LUGONJA, Sofija; DUMIC, Igor; STOJANOVIC, Mirjana Rajilic. The Interrelationship Among Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Colonic Diverticulosis and Metabolic Syndrome. **J Gastrointestin Liver Dis** , [s. l.], v. 30, ed. 2, p. 274-282, Junho 2020. DOI <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-3308>. Disponível em: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/3308/1718>. Acesso em: 11 jun. 2021.

NAITO, Yuji et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) attenuates non-alcoholic fatty liver disease via modulating the interaction between gut microbiota and bile acids. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, [s. l.], v. 67, ed. 1, 3 jun. 2020. DOI 10.3164 / jcbn.20-39. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417793/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

ORTIGÃO, Raquel; NUNES, Pedro Pimentel; RIBEIRO, Mário Dinis; LIBÂNIO, Diogo. Gastrointestinal Microbiome – What We Need to Know in Clinical Practice. **GE Port J Gastroenterol** , Lisboa, v. 27, ed. 5, Outubro 2020. DOI <http://dx.doi.org/10.1159/000505036>. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2341-45452020000500007&lang=pt. Acesso em: 11 jun. 2021.

QIN, Tian et al. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. **Human Genetics**, [s. l.], 13 set. 2020. DOI 10.1007 / s00439-020-02221-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052232/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

SWALLAH, Mohammed Sharif et al. Prebiotic Impacts of Soybean Residue (Okara) on Eubiosis/Dysbiosis **Condition of the Gut and the Possible Effects on Liver and Kidney Functions. Molecules**, [s. l.], ano 2021, v. 26, n. 326, ed. 2, 11 jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/molecules26020326>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/2/326#cite>. Acesso em: 16 jun. 2021.

TREBICKA, Jonel et al. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. **Journal of Hepatology**, [s. l.], v. 75, p. 67-81, 1 jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.013>. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)33766-1/fulltext#%20](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)33766-1/fulltext#%20). Acesso em: 2 jun. 2021.



WOODHOUSE, Charlotte; SINGANAYAGAM, Arjuna; C PATEL, Vishal. Modulating the gut–liver axis and the pivotal role of the faecal microbiome in cirrhosis. **Clinical Medicine Journal** , [s. /], Setembro 2020. DOI <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0676>. Disponível em: <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/20/5/493>. Acesso em: 11 jun. 2021.





OBRIGADA