

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

RAÍSSA MEDEIROS PALMEIRA DE ARAÚJO

**PREVALÊNCIA DE SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO DO INTESTINO
DELGADO EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO
ALCOÓLICA EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NA CIDADE DE JOÃO PESSOA -
PB**

João Pessoa

2021

RAÍSSA MEDEIROS PALMEIRA DE ARAÚJO

**PREVALÊNCIA DE SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO DO INTESTINO
DELGADO EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO
ALCOÓLICA EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NA CIDADE DE JOÃO PESSOA -
PB**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à
Universidade Federal da Paraíba como parte dos
requisitos necessários para a obtenção do diploma da
graduação em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Marília Marques Pereira
Lira

João Pessoa

2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A663p Araújo, Raíssa Medeiros Palmeira de.
Prevalência de supercrescimento bacteriano do intestino delgado em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica em hospital universitário na cidade de João Pessoa - PB / Raíssa Medeiros Palmeira de Araújo. - João Pessoa, 2021.
36 f.

Orientação: Marília Marques Pereira Lira.
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Esteatose hepática. 2. Disbiose intestinal. 3. Supercrescimento bacteriano de intestino delgado. I. Lira, Marília Marques Pereira. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 616.3(043.2)

Raíssa Medeiros Palmeira de Araújo

Prevalência de supercrescimento bacteriano de intestino delgado em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica em hospital universitário na cidade de João Pessoa – PB

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina em Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba como requisito à obtenção da colação de grau em Medicina

Aprovado em 06 de maio de 2021

Banca Examinadora

Prof (a).	
Instituição	Universidade Federal da Paraíba.
Julgamento	<u>Aprovado</u>
Prof (a).	
Instituição	Universidade Federal da Paraíba
Julgamento	<u>Aprovado</u>
Prof.	
Instituição	Universidade Federal da Paraíba.
Julgamento	<u>Aprovado</u>

Dedico este trabalho aos meus pais e à minha família, os quais não mediram esforços para me apoiar e estarem presentes ao longo de todo o período de graduação e conclusão do curso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que sempre me guia e é a razão pela qual escolho cuidar dos meus pacientes da melhor forma que posso ser, agindo como um instrumento de todo o seu amor, cuidado e misericórdia.

Agradeço aos meus pais e meus irmãos, que ao longo dos seis anos de curso contribuíram direta e indiretamente para que eu pudesse estudar fora de casa e ofereceram todo o apoio para que esta trajetória tenha se tornado possível. Toda minha gratidão a esta família que não mediu esforços para que eu chegasse até aqui.

A todos os meus amigos do curso e fora dele, especialmente ao meu grupo de seis amigas, com as quais vivi tantas experiências juntas, pelo apoio em cada véspera de prova, cada hora de estudo, cada aprendizado desde a graduação ao internato. Saibam que vocês têm com quem contar e continuar compartilhando uma escuta, um abraço, um silêncio, a pior tristeza, a melhor alegria.

Aos meus professores e mestres de graduação e internato, tenho muita gratidão por toda inspiração na relação médico paciente que todos vocês me incentivaram a desenvolver e priorizar. Entendi que de nada adianta a técnica, sem a empatia, o cuidado, o zelo e a preocupação em sermos a melhor versão de nós mesmos para com eles.

“A gratidão é o tesouro dos humildes.”

(William Shakespeare)

RESUMO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) está relacionada à presença de esteatose hepática quando não há uma causa secundária, como o álcool, para o acúmulo de gordura no fígado. O supercrescimento bacteriano de intestino delgado (SCBID) é caracterizado pela contagem bacteriana maior ou igual a 10^5 UFC/ml no intestino delgado proximal. Desde 1970, dados vem sugerindo que o SCBID pudesse exercer papel na DHGNA. No Brasil, os dados sobre a prevalência de SCBID nos portadores de DHGNA e a relação com o grau de fibrose hepática nesta população são escassos e carecem de mais estudos. Nesse sentido, sabendo da alta prevalência da DHGNA na população, percebe-se a importância de maior aprofundamento sobre o tema. O estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de SCBID em pacientes com DHGNA atendidos em hospital universitário na cidade de João Pessoa – PB. Trata-se de um estudo epidemiológico transversal, quantitativo, a partir da realização do teste de hidrogênio expirado, para medição do SCBID. Além disso, realizada avaliação antropométrica e laboratorial, classificação dos pacientes em risco de fibrose avançada de acordo com o escore NFS (*Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score*). O estudo envolveu 48 pacientes portadores de DHGNA, entre 18 e 75 anos, atendidos no serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley, em João Pessoa – PB, no período de abril a dezembro de 2019 e que assinaram o TCLE. Dos 48 pacientes avaliados, 54,17% eram do sexo feminino e 45,83% do sexo masculino; 72,9% possuíam diabetes mellitus e 54,17% possuíam obesidade (IMC>30). Do total de indivíduos, apenas 4 foram positivos para SCBID, totalizando prevalência de 8,33% da amostra. Logo, a prevalência de SCBID no nosso estudo foi notavelmente inferior aos estudos atuais de prevalência em outros países, que trazem valores que variam de 31,3% a 60%. Avaliando a prevalência do SCBID dentre os grupos de risco para fibrose avançada não houve diferença estatisticamente significativa. Desta forma, são necessários maiores estudos que demonstrem esta correlação.

Palavras-chave: Esteatose hepática. Disbiose intestinal. Supercrescimento bacteriano de intestino delgado.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is related to the presence of fatty liver when there is no secondary cause, such as alcohol, for the accumulation of fat in the liver. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is characterized by a bacterial count greater than or equal to 10^5 CFU / ml in the proximal small intestine. Since 1970, data has suggested that SIBO could play a role in NAFLD. In Brazil, data on the prevalence of SIBO in patients with NAFLD and the correlation with the degree of liver fibrosis in this population are scarce and need further studies. In this sense, knowing the high prevalence of NAFLD in the population, one realizes the importance of further research on the topic. The study aims to assess the prevalence of SIBO in patients with NAFLD treated at a university hospital in the city of João Pessoa - PB. This is a cross-sectional, quantitative epidemiological study, based on the expired hydrogen test, for measuring the SIBO. In addition, an anthropometric and laboratory evaluation was carried out, classification of patients at risk for advanced fibrosis according to the NFS (*Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score*) score. The study involved 48 patients with NAFLD, between 18 and 75 years old, seen at the Gastroenterology and Hepatology service of Hospital Universitário Lauro Wanderley, in João Pessoa - PB, from April to December 2019 and who signed the IC. Of the 48 patients evaluated, 54.17% were female and 45.83% were male; 72.9% had diabetes mellitus and 54.17% had obesity (BMI > 30). Of the total number of individuals, only 4 were positive for SIBO, with a total prevalence of 8.33% of the sample. Therefore, the prevalence of SIBO in our study was notably lower than the current studies of prevalence in other countries, which bring values ranging from 31.3% to 60%. Evaluating among the risk groups for advanced fibrosis, the prevalence of SIBO was similar between the groups. Thus, further studies are necessary that demonstrate a statistically significant difference between the groups.

Keywords: Hepatic steatosis. Intestinal dysbiosis. Small intestinal bacterial overgrowth.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 JUSTIFICATIVA	12
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
3.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA.....	13
3.2 SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO DO INTESTINO DELGADO NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA	16
3 OBJETIVOS	20
3.1 OBJETIVO GERAL.....	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4 METODOLOGIA.....	21
4.1 CENÁRIO DE ESTUDO	21
4.2 AMOSTRAGEM	21
4.3 COLETA DE DADOS.....	21
4.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	22
4.5 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA	22
4.6 AVALIAÇÃO DO SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO DE INTESTINO DELGADO	23
4.7 ANÁLISE DE DADOS	23
4.8 ÉTICA EM PESQUISA.....	24
5 RESULTADOS	25
6 DISCUSSÃO	26
CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO – FICHA DE COLETA DE DADOS	34
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	36

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), comumente chamada esteatose hepática, é definida pela infiltração hepática por gordura e é a doença mais comum do fígado atualmente. Caracteriza-se pelo acúmulo histológico de macrovesículas de lipídios no tecido hepático, atingindo pelo menos 5% do peso total do fígado, na ausência de consumo significativo de álcool e excluindo-se de outras causas de doenças hepáticas crônicas (AGUILERA-MÉNDEZA, 2017).

A fisiopatologia da DHGNA é multifatorial e envolve fatores genéticos, nutricionais e hormonais. Os principais fatores responsáveis são a hiperinsulinemia e a resistência à insulina, as quais resultam em aumento da lipólise dos adipócitos e ácidos graxos livres circulantes, tornando-os amplamente disponíveis para a captação hepática (CARR *et al.*, 2016).

Obesidade, acúmulo de gordura visceral, aumento da circunferência abdominal, hipertensão, dislipidemias, doenças cardiovasculares, apneia obstrutiva do sono, adenomas colônicos e doenças endócrinas (hipotireoidismo, síndrome do ovário policístico) estão relacionadas em menor proporção à esteatose hepática (YOUNOSSI, 2019).

Além dessas condições, estudos mais recentes têm demonstrado a associação de alterações da microbiota intestinal com o surgimento e a progressão da DHGNA (GRABHERR *et al.*, 2019; VESPASIANI-GENTILUCCI *et al.*, 2018). A microbiota intestinal é representada pelo conjunto de micro-organismos que habitam o intestino humano, e na presença de fator que cause alteração na composição desse meio, o indivíduo estará sujeito às consequências da modificação do seu conteúdo intestinal. Isso se dá pelo aumento da proliferação bacteriana e da permeabilidade intestinal, facilitando a translocação bacteriana para o sangue e culminando com uma endotoxemia prejudicial ao indivíduo. Esses efeitos pró-inflamatórios são prejudiciais, pois aceleram a progressão da esteatose (FEROLLA, 2017).

Os pacientes com DHGNA são usualmente assintomáticos ou oligossintomáticos. Quando presentes, os sintomas são poucos específicos e podem atrasar o diagnóstico. Exames laboratoriais e métodos de imagem têm sido amplamente usados para esta finalidade, sendo a biópsia hepática considerada o método padrão-ouro. No entanto, esse é um método invasivo, de alto custo e pouco viável para uma doença tão prevalente (AGUILERA-MÉNDEZA, 2017).

Assim, outros métodos menos invasivos surgiram para auxiliar na avaliação destes pacientes de forma mais prática, mas não menos precisa. Um deles é o escore de fibrose *NAFLD-NFS* (*Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score*), que estima o grau de fibrose hepática a partir de seis parâmetros: índice de massa corporal (IMC), idade, glicemia, relação AST/ALT, albumina e plaquetas (ANGULO *et al.*, 2007).

Por outro lado, para avaliação do supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SCBID) destacam-se os testes respiratórios com hidrogênio/metano. Métodos baratos, simples, seguros e não-invasivos e que apresentam um futuro promissor para o diagnóstico do supercrescimento bacteriano nesses pacientes (GABRIELLI *et al.*, 2013; PIMENTEL *et al.*, 2020).

Dessa forma, unindo a aplicação do escore NFS e a realização dos testes respiratórios, é possível avaliar os portadores de DHGNA de forma mais abrangente, tornando possível avaliar o risco de progressão para fibrose através deste escore e mensurar a presença de SCBID com os testes respiratórios.

2 JUSTIFICATIVA

A elevada prevalência da DHGNA e o risco de progressão para doenças crônicas e de pior prognóstico, como a cirrose e câncer hepáticos, tornam a DHGNA um problema de saúde pública que merece atenção dos órgãos de saúde, médicos e pacientes.

Sabendo que alterações na microbiota intestinal têm papel na fisiopatologia e progressão desta doença e considerando a escassez de dados em nosso meio, torna-se necessário o conhecimento sobre a prevalência do supercrescimento bacteriano de intestino delgado (SCBID) bem como sua correlação com o grau de fibrose em pacientes portadores de DHGNA.

Tendo em vista estes aspectos, nosso estudo teve como objetivo estimar a prevalência de SCBID em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica em hospital universitário e correlacionar com o grau de fibrose hepática estimada por escore.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA

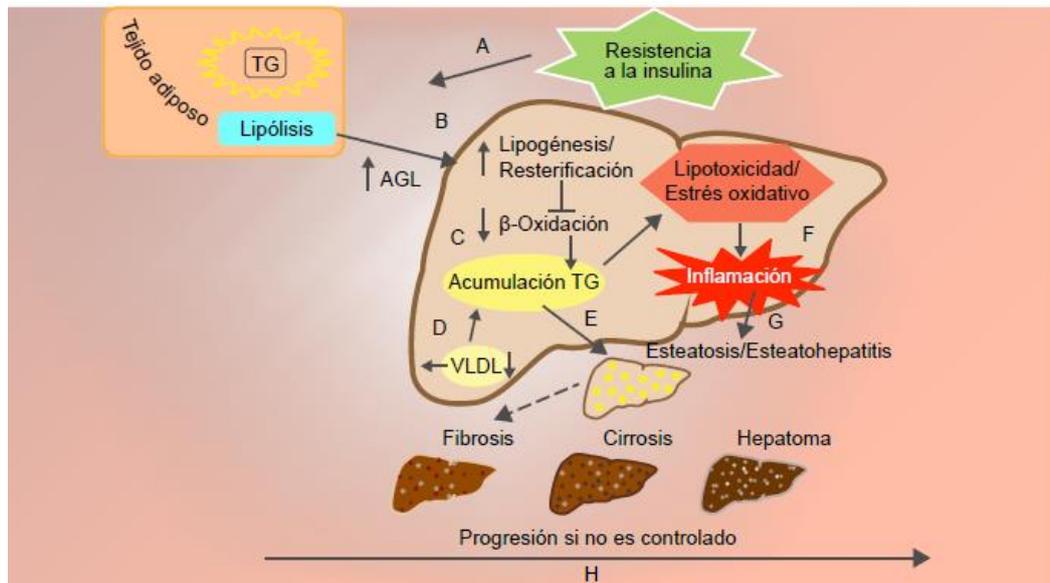
A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) atinge amplamente adultos e crianças em todo o mundo. Abrange um espectro de doenças que vai desde esteatose simples até esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), podendo progredir para fibrose, cirrose e, em seus estágios terminais, carcinoma hepatocelular (AGUILERA-MÉNDEZA, 2017; CARR *et al.*, 2016; YOUNOSSI, 2019).

A DHGNA classifica-se em duas formas, de acordo com sua origem. A forma primária é mais comum e está associada à síndrome metabólica e suas consequências. A forma secundária inclui causas imediatas, como a cirurgia jejunoileal de Bypass, efeitos de medicamentos (glicocorticóides, tamoxifeno, metotrexato), alterações metabólicas (lipodistrofia e síndrome de Weber-Christian), hepatotoxinas e infecções virais (AGUILERA-MÉNDEZA, 2017).

Para explicar a fisiopatologia da esteatose, em 1998, Day *et al* descreveram a hipótese do duplo impacto. Ela relata que no primeiro impacto, a resistência à insulina provoca uma alteração metabólica que aumenta a lipólise no tecido adiposo, criando um maior fluxo de ácidos graxos livres para o fígado, como mostra a Figura 1. Isso causa um aumento na reesterificação dos ácidos graxos e na lipogênese hepática de novo. Há também uma diminuição na oxidação de ácidos graxos e uma diminuição na exportação de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).

No segundo impacto, há predominância de inflamação, com o desenvolvimento da esteato-hepatite, produção anormal de citocinas, estresse oxidativo, alteração na expressão de receptores ativados pela proliferação de peroxissomos (PPARs) e no metabolismo do ferro. Ocorre também influência de alterações que acompanham a resistência à insulina e as variações da microbiota intestinal, como alterações nos níveis de leptina, liberação de citocinas como interferon, TNF alfa, interleucina-10 e o aumento da expressão da CYP2E1, uma proteína da superfamília do citocromo P450 que catalisa reações envolvidas no metabolismo de drogas e na síntese de colesterol, esteróides e outros lipídeos (DAY *et al.*, 1998). A figura 1 demonstra um resumo dos eventos envolvidos na fisiopatologia da progressão da esteatose hepática.

Figura 1 - Fisiopatologia da esteatose hepática



Fonte: AGUILERA-MÉNDEZA (2017, p. 545)

A prevalência global da esteatose tem sido estimada em 25% da população, enquanto a esteato-hepatite atinge cerca de 3 a 5%. No entanto, estes números variam de acordo com o país, sexo, idade e etnia. Idade elevada, sexo feminino, etnia hispânica são os grupos em que são observados os maiores índices de esteatose hepática (YOUNOSSI, 2019).

A esteato-hepatite apresenta características histológicas como inflamação lobular, balonização e infiltração inflamatória aguda ou crônica, podendo apresentar ou não fibrose e corpos de Mallory. A zona 3 ou perivenular é a principal região acometida pelos danos. Quando presente, o risco de mortalidade aumenta, podendo chegar a 17,5%. Além disso, 50% dos pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) apresentam fibrose, 15% cirrose e 3% poderão chegar a falência hepática terminal (AGUILERA-MÉNDEZA, 2017).

A maioria dos portadores de DHGNA é assintomática. Os sintomas, quando presentes, são inespecíficos, como dor ou desconforto no epigástrico ou hipocôndrio direito, náuseas, mal-estar e fadiga. Deve-se questionar sobre o consumo de álcool, drogas, medicações, exposição a toxinas ambientais e antecedentes epidemiológicos associados aos vírus da hepatite. Ao exame físico, o achado mais frequente (75%) é uma hepatomegalia firme e indolor (AGUILERA-MÉNDEZA, 2017; CARR *et al.*, 2016).

Os exames laboratoriais geralmente demonstram aumento das aminotransferases (AST e ALT) até quatro vezes o limite superior da normalidade (LSN), da fosfatase alcalina (FA) até duas vezes o LSN e da gama-glutamil transferase (GGT). Os demais marcadores de função hepática (albumina, TAP e bilirrubina) são úteis para estimar a gravidade da doença,

mas não seu diagnóstico. É importante salientar que um hepatograma normal não descarta a DHGNA. Também se pode apresentar uma ligeira elevação de ferro, ferritina e anticorpos positivos antinucleares e anti-músculo liso (AGUILERA-MÉNDEZA, 2017; CARR *et al.*, 2016; YOUNOSSI, 2019).

A ultrassonografia de abdome é considerada o método de primeira escolha para diagnóstico de esteatose, pois é um exame de imagem não invasivo, de fácil acesso, sem radiação. Possui sensibilidade de 89% e especificidade de 93% para detectar esteatose hepática grave. Seu uso torna-se limitado para detectar esteatose menor que 20% do fígado ou em obesos com IMC > 40 kg/m². Além disso, a impossibilidade de diferenciar a DHGNA de EHNA pelo exame de USG torna necessária a realização de biópsia seguida de análise histopatológica (SAADEH *et al.*, 2002).

A diferenciação entre esteatose simples e esteato-hepatite dentro da DHGNA continua sendo um desafio. A habilidade de diagnosticar EHNA é crucial, especialmente para opções de tratamento, uma vez que esses pacientes estão em alto risco de progredir para fibrose e em estágios avançados para cirrose. Embora biópsia e análise anatomopatológica sejam o padrão ouro para diagnóstico de DHGNA e EHNA tem a desvantagem de ser um exame caro e invasivo com algum risco de complicações para o paciente (AGUILERA-MÉNDEZA, 2017).

Em 2007, Angulo *et al* publicaram um estudo no qual apresentou um sistema de pontuação que utiliza variáveis clínicas e laboratoriais para discriminar indivíduos com DHGNA entre a presença ou ausência de fibrose avançada. Trata-se de uma forma não invasiva e com parâmetros comprovados e facilmente disponíveis de fazer esta divisão.

Este índice, chamado NFS (do inglês, *NAFLD fibrosis score*) utiliza seis variáveis, as quais incluem quatro valores laboratoriais (glicose sérica, relação AST/ALT, plaquetas e albumina) e duas características do paciente (idade e índice de massa corporal - IMC).

O escore é calculado seguindo a fórmula: $-1.675 + 0.037 \times \text{idade (anos)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{Hiperglicemia/diabetes (Sim = 1, Não = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT razão} - 0.013 \times \text{plaquetas (} \times 10^9/\text{l)} - 0.66 \times \text{albumina (g/dl)}$. Aplicando um ponto de corte baixo (< -1,455), pode-se excluir fibrose avançada com alta precisão (valor preditivo negativo de 93%), enquanto um alto ponto de corte (> 0,676) oferece detecção precisa de fibrose avançada (valor preditivo positivo de 90%) (ANGULO *et al.*, 2007; RAY *et al.*, 2019).

Dessa forma, o escore NFS mostra-se eficiente em determinar e prever o risco de mortalidade e o grau de severidade da doença hepática gordurosa não alcoólica naqueles pacientes que não tem indicação de realizar a biópsia de fígado. A partir do resultado, pode-se

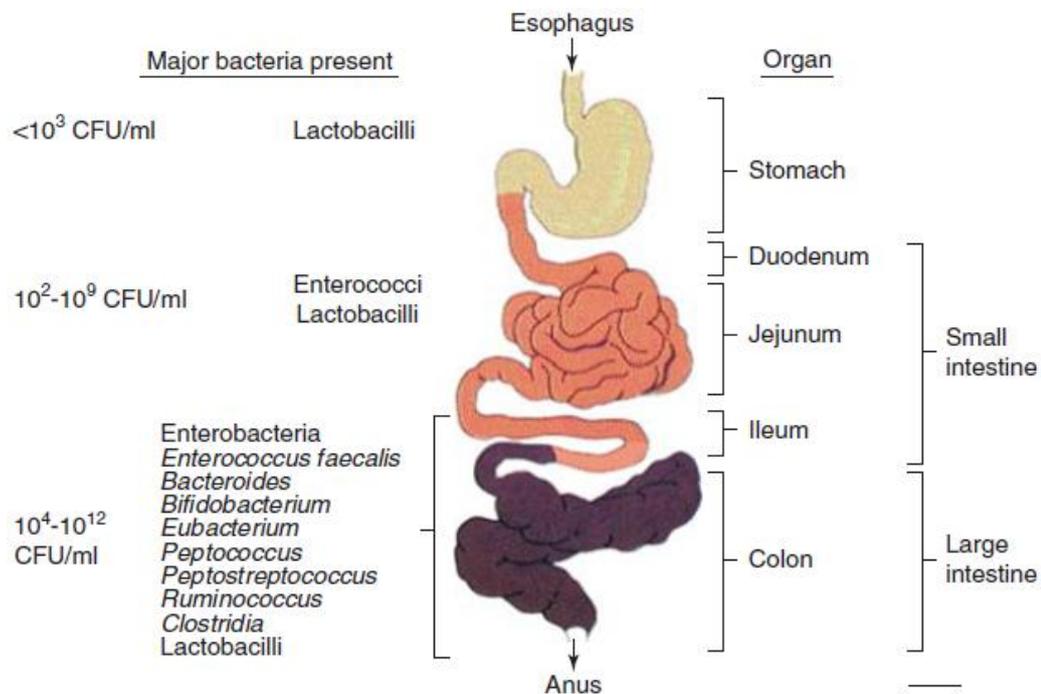
diagnosticar fibrose avançada com um valor preditivo positivo de 90% (ANGULO *et al*, 2015).

3.2 SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO DO INTESTINO DELGADO NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

O eixo intestino-fígado tem sido objeto de estudo cada vez mais frequente nos últimos anos. Estes dois órgãos estão ligados anatomicamente pela veia porta, que drena o sangue proveniente do trato gastrointestinal e garante a maior parte do suprimento sanguíneo hepático. Esse sangue é composto por produtos oriundos da digestão bem como derivados do metabolismo bacteriano da microbiota intestinal, como a LPS (um lipopolissacarídeo presente na membrana celular de determinadas bactérias), etanol bacteriano, metilaminas tóxicas, entre outros. Dessa forma, o fígado consiste no primeiro local de exposição e remoção de toxinas bacterianas oriundas do intestino, os quais podem disparar cascata inflamatória, contribuindo para a progressão de lesão hepática (FEROLLA, 2017).

A microbiota intestinal é representada pelo conjunto de micro-organismos que habitam o intestino humano e inclui cerca de 500 diferentes espécies (ROCCARINA, 2010). As bactérias anaeróbicas são as principais representantes desse conjunto, o qual inclui gêneros como *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Mycoplasma*, *Bacillus*, entre outras. Há também influência de micro-organismos como fungos, vírus e *Archea*. Entre suas funções, está a participação na defesa do organismo, digestão de polissacarídeos, armazenamento e oxidação de gordura (FEROLLA, 2017). A distribuição bacteriana pode variar de acordo com cada segmento do trato gastrointestinal, como pode ser observado na figura 2.

Figura 2 - Composição e distribuição da microbiota humana no trato gastrointestinal



Fonte: Roccarina (2010, p. 2)

Havendo um fator que cause alteração na composição dessa microbiota, instala-se um quadro chamado de disbiose intestinal, o qual representa consequências prejudiciais para o indivíduo, uma vez que há alterações qualitativas e quantitativas de seu estado natural.

O supercrescimento bacteriano é definido por uma contagem bacteriana ($\geq 10^5$ UFC/ml) no intestino delgado proximal e apresenta elevada prevalência nos indivíduos portadores de DHGNA. Esse aumento anormal da quantidade de bactérias na luz do intestino delgado pode vir acompanhado pela presença de microbiota atípica nessa porção do trato gastrointestinal. O SCBID pode manifestar-se com sintomas como flatulência, esteatorreia, diarreia crônica, distensão abdominal, dor crônica abdominal, entre outras, ou ser assintomático (SANTOS *et al.*, 2020).

Nos indivíduos com DHGNA, a disbiose, o supercrescimento bacteriano de intestino delgado (SCBID) e a permeabilidade intestinal aumentada (PI) são alterações frequentes, corroborando a possível participação do eixo intestino-fígado na patogênese da doença. Translocação bacteriana, dismotilidade intestinal, mudanças no pH gástrico são possíveis gatilhos para essas alterações (GRABHERR *et al.*, 2019; VESPASIANI-GENTILUCCI *et al.*, 2018).

O padrão-ouro para o diagnóstico do SCBID é a análise da microbiota no conteúdo jejunal através da cultura de aspirado duodenal ou jejunal. Porém é um método invasivo, caro e de difícil realização. Uma alternativa para o diagnóstico do SCBID é o teste respiratório após ingestão de lactulose ou glicose. Nesse teste são analisadas as concentrações dos gases Hidrogênio (H₂) e/ou Metano (CH₄) em amostras de ar expirado. Normalmente existe produção de H₂ e CH₄ devido à fermentação anaeróbia no intestino grosso. Na presença de SCBID, essa produção ocorre também em porções mais proximais do trato gastrintestinal (GABRIELLI *et al.*, 2013).

A preparação para a realização do teste inicia quatro semanas antes, nas quais o indivíduo deve evitar o uso de antibióticos. Uma semana antes do teste, deve-se evitar agentes pró-cinéticos e laxativos, e, no dia anterior, evitar alimentos fermentáveis. No dia do teste, realiza-se jejum de oito a doze horas, o tabagismo deve ser cessado e as atividades físicas minimizadas (RAO; BHAGATWALA, 2019).

Os substratos mais utilizados nos testes são glicose e lactulose. A glicose é um monossacarídeo completamente absorvido no intestino delgado proximal e os resultados dos testes respiratórios em indivíduos com SCBID mostram um pico único precoce de hidrogênio. Já quando é usada a lactulose, um dissacarídeo mal absorvido que atinge o ceco, são percebidos dois picos distintos nesses indivíduos: o pico precoce devido a atividade da microflora do intestino delgado e o segundo pico devido ao metabolismo bacteriano colônico (GASBARRINI *et al.*, 2019).

Após a escolha do substrato que será ingerido, seja ele a glicose ou a lactulose, a metabolização deste carboidrato será iniciada após sua exposição aos micro-organismos do trato gastrointestinal. Este processo leva à produção de gases, os quais serão absorvidos pela corrente sanguínea e exalados pelos pulmões. É nesse momento que o teste demonstra a medida indireta do SCBID, através do ar expirado no aparelho (RAO; BHAGATWALA, 2019).

Segundo o Consenso de Roma III, para o diagnóstico de SCBID, é necessário realizar uma medida da amostra respiratória basal e, após isso, as medidas seguidas da administração do substrato. Se for escolhida a glicose, deve ser ingerido 50g da mesma e repetidas amostras respiratórias a cada 15 minutos por 2 horas. Se a escolha for lactulose, deve ser usada 10g e repetidas amostras a cada 15 minutos por 4 horas. Caso haja elevação de 10 a 12 ppm em relação ao valor basal, podemos considerar que o resultado do teste respiratório foi positivo (GASBARRINI *et al.*, 2019).

Indivíduos com afecções hepáticas possuem mais chances de desenvolver complicações relacionadas à SCBD, maior gravidade da esteatose hepática e aumento da expressão de mediadores inflamatórios, como IL-8 (SILVA *et al.*, 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estimar a prevalência de supercrescimento bacteriano de intestino delgado em indivíduos com doença hepática gordurosa não alcoólica.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar, na população estudada, se existe correlação entre graus de fibrose estimado por escore e SCBID.
- Demonstrar o perfil sociodemográfico dos indivíduos portadores de DHGNA.
- Analisar o perfil laboratorial de amostras sanguíneas dos pacientes portadores de DHGNA.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico, quantitativo, transversal, de caráter analítico e exploratório, vinculado a um protocolo de pesquisa original intitulado como: “Avaliação De Eficácia Da Intervenção Com Probióticos No Tratamento Da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica”. No estudo original, após avaliação inicial dos participantes, estes seriam submetidos à intervenção terapêutica com probióticos ou placebo e submetidos a posterior reavaliação. Para o desenvolvimento do estudo atual, analisaram-se apenas os indivíduos antes da intervenção terapêutica.

4.1 Cenário de Estudo

A pesquisa foi desenvolvida no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba.

4.2 Amostragem

O presente estudo foi conduzido com portadores de doença hepática gordurosa não-alcoólica, recrutados por livre demanda no período de abril de 2019 a dezembro de 2019, atendidos no serviço de Gastroenterologia/Hepatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley – UFPB.

Foram incluídos na pesquisa os 48 indivíduos, sendo estes maiores de 18 e menores de 75 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de DHGNA confirmado por exames de imagem (ultrassonografia abdominal, tomografia abdominal ou ressonância magnética abdominal) ou biópsia hepática, e na ausência de causas secundárias de infiltração gordurosa hepática.

Os critérios de exclusão consistiram em: indivíduos menores de 18 anos ou maiores de 75 anos, portadores de doença hepática de outras etiologias tais como: hepatites virais crônicas (vírus da hepatite B, C ou D), hepatite auto-imune, portadores de hemocromatose, doença de Wilson ou deficiência de alfa1-antitripsina; portadores de doença hepática gordurosa secundária ao consumo significativo de álcool ou uso prolongado de medicação esteatogênica; gestantes e lactantes.

4.3 Coleta de dados

Foi aplicado um questionário (Apêndice A) para coleta de dados clínicos tais como: sexo, data de nascimento, estado civil, escolaridade, prática de atividade física e acompanhamento nutricional, medicações em uso, história de doenças progressas (diabetes

melito, hipertensão arterial, dislipidemia etc.). Ainda nesse momento, foram obtidas as medidas antropométricas (peso, altura, índice de Massa Corporal e circunferência abdominal), bem como medida de pressão arterial. Em seguida, foi realizada coleta de sangue para testes laboratoriais – estando o paciente de jejum de doze horas – e, por fim, executado o teste respiratório com hidrogênio exalado para pesquisa de supercrescimento bacteriano de intestino delgado.

4.4 Avaliação antropométrica

Para aferição de peso e altura, inicialmente foi checado se a balança estava calibrada (a agulha do braço e o fiel devem estar na mesma linha horizontal), em seguida a balança era travada e só então o indivíduo era convidado a subir no equipamento. Tomou-se a medida do indivíduo quando este se encontrava em pé, posicionado de costas para o estadiômetro, sem dobrar os joelhos (KAC; SICHIERI; GIGANTE, 2007). Os participantes do estudo foram orientados a retirar os calçados, chapéus, bonés e as mulheres para que estivessem com os cabelos soltos, evitando o aumento incorreto da altura.

Para a mensuração do peso, foi utilizada uma balança mecânica *Welmy*®, modelo 110 CH, com capacidade de até 150 Kg e precisão de 100 g. Para o registro da altura (cm) foi mensurada com um estadiômetro já acoplado a balança. A circunferência da cintura (cm) foi medida no nível do ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca medida horizontalmente usando uma fita inelástica (TRAN *et al.*, 2018).

4.5 Avaliação Bioquímica

Amostras de sangue foram coletadas por enfermeira habilitada, com jejum de doze horas, sem exercício extenuante vinte e quatro horas antes e sem ingestão de bebida alcoólica setenta e duas horas prévia à coleta e encaminhadas para análise no laboratório de estudos de treinamento físico aplicado ao desempenho e saúde (LEFTADS) da UFPB. As concentrações de glicose, creatinina e triglicerídeos foram determinadas por método enzimático automatizado; *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-c), *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-c) e colesterol total, por método colorimétrico direto; aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e gamaglutamil transferase por método cinético colorimétrico; ferritina pelo ensaio imunoturbidimétrico; albumina por ensaio de ponto final. O hemograma e a hemoglobina glicada foram realizados em laboratório particular pelos

seguintes métodos, respectivamente: determinação eletrônica em aparelho Pentra 120 ABX e *high-performance liquid chromatography* (HPLC).

4. 6 Avaliação do Supercrescimento Bacteriano de Intestino Delgado

Antes do teste respiratório, o paciente foi orientado a fazer jejum de doze horas e não consumir leite ou derivados nas quarenta e oito horas que antecederam o exame, também não devendo ter se submetido à colonoscopia ou uso de probióticos/antibióticos nos trinta dias anteriores ao exame. Cada indivíduo foi admitido na sala do exame e, depois de checado o cumprimento das condições de preparo, o teste era iniciado e o paciente soprava vagarosamente em um aparelho portátil que mede a concentração inicial (basal) de hidrogênio. Depois foi ofertada glicose anidra 50g diluída em 250ml de água potável e amostras adicionais do ar expirado no aparelho foram analisadas e medido o hidrogênio a cada trinta minutos por duas horas. Quando está presente o supercrescimento bacteriano do intestino delgado, a ingestão de glicose resulta em picos de produção de hidrogênio durante o teste, causados pela fermentação bacteriana intestinal e, dessa forma, determinando elevações maiores que 20ppm acima do valor basal aferido. Após decorridas duas horas da ingestão da Glicose Anidra, o teste era encerrado e o paciente liberado. Os pacientes eram questionados sobre o surgimento de possíveis efeitos adversos ou sintomas desencadeados pela ingestão do carboidrato.

4.7 Análise de Dados

Após resultados dos testes laboratoriais os participantes foram alocados em dois grupos: grupo 1, formado por 17 indivíduos portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica com um ponto de corte (NFS) menor que -1,455 no escore *NAFLD fibrosis score* (NFS), sendo então chamado de DHGNA-BRFA, pois são portadores da doença hepática gordurosa não alcoólica com baixo risco de fibrose avançada. O grupo 2, composto por 31 pacientes portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica com um ponto de corte maior que -1,455 no escore *NAFLD fibrosis score* (NFS), foi chamado de DHGNA-ARFA, por apresentar alto risco de fibrose avançada.

Os valores foram relatados como média (intervalo de confiança de 95%) ou % (n). AST, ALT, GGT, ferritina, o APRI e FIB4 foram transformados em log para normalizar os dados e apresentados como médias geométricas e intervalo de confiança. A variável idade foi analisada pelo teste ANOVA one-way, após o pós-teste de Tukey. A pressão arterial e parâmetros bioquímicos foram analisados usando ANCOVA de uma via com correção para

idade e sexo. Os dados categóricos foram analisados por teste qui-quadrado. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$. ANCOVA e qui-quadrado foram realizados com o programa SPSS 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY) e as demais análises estatísticas foram realizadas com o programa GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EUA).

4.8 Ética em Pesquisa

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba (referência 03871618.0.0000.5183) e todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho nacional da Saúde/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Todos os participantes foram esclarecidos de forma acessível e objetiva sobre o tema do estudo, com posterior assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B), ilustrando-se a não obrigatoriedade de participação.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 48 pacientes portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica. Na população estudada a média de idade foi de $49,7 \pm 11,7$ anos, 54,17% eram indivíduos do sexo feminino, 72,9% possuíam diabetes melito e 54,17% eram obesos ($IMC \geq 30\text{Kg/m}^2$).

Deste total de indivíduos avaliados, quatro apresentaram incrementos nos valores basais de hidrogênio expirado sendo considerados positivos para SCBID, representando uma prevalência de 8,33%. Para este dado, bem como para os parâmetros metabólicos analisados não houve diferença estatística significativa entre os grupos estratificados pelo NFS ($p \leq 0,05$).

O perfil sociodemográfico dos pacientes avaliados encontra-se apresentado nas duas tabelas seguintes:

Tabela 1 - Características antropométricas e clínicas da população de estudo

Variáveis	DHGNA-BRFA (n=17)	DHGNA-ARFA (n=31)	p-valor
Idade (anos)	43.1 (38.3 – 47.9) [†]	53.3 (49.1 – 57.5) ^{*#}	<0.001
Peso (kg)	82.4 (74.3 – 90.5) [†]	93.7 (81.7 – 105.6) [*]	<0.001
IMC (kg/m ²)	29.3 (26.7 – 31.9) [†]	35.2 (31.4 – 39.0) ^{*#}	<0.001
Circunf. abdominal (cm)	103.1 ± 11.4	112.2 ± 18.8	0.076
Gênero (M/F)	9/8	13/18	0.930
Diabetes - % (n)	17.6 (3)	25.8 (8)	0.476
Dislipidemia - % (n)	29.4 (5)	38.7 (12)	0.753
Hipertensão - % (n)	41.1 (7)	51.6 (16)	0.555
Atividade física - % (n)	23.5 (4)	54.8 (17)	0.066
Acompanhamento nutricional - % (n)	11.8 (2)	35.5 (11)	0.099
Medicamentos			
Hipoglicemiantes			
Biguanidas- % (n)	17.6 (3)	19.4 (6)	1.000
Inibidores da SGLT-2- % (n)	5.88 (1)	6.45 (2)	1.000
Tiazolidinedionas - % (n)	0 (0)	0 (0)	-
Inibidores da DPP-4 - % (n)	0 (0)	0 (0)	-
Análogos do GLP-1 - % (n)	0 (0)	0 (0)	-

(CONTINUA)

Tabela 2 - Características antropométricas e clínicas da população de estudo

Insulina - % (n)	5.88 (1)	9.68 (3)	1.000
Tiazolidinedionas - % (n)	0 (0)	0 (0)	-
Antihipertensivos			
BRA- % (n)	41.2 (7)	22.6 (7)	0.200
IECA - % (n)	-	19.4 (6)	0.076
β-Bloqueador - % (n)	11.8 (2)	16.1 (5)	1.000
BCC - % (n)	17.6 (3)	9.68 (3)	0.651
Diuréticos- % (n)	11.8 (2)	16.1 (5)	1.000
Hipolipemiantes - % (n)			
Estatina - % (n)	5.88 (1)	29.0 (9)	0.074
Fibrato - % (n)	5.88 (1)	0 (0)	-

Fonte: Produzida pelo autor

Os dados são expressos como média (intervalo de confiança de 95%) ou% (n).

* P <0, DHGNA- ARFA versus grupo controle;

#P <0,05 DHGNA- BRFA versus DHGNA - grupo ARFA;

† P <0,05 DHGNA- BRFA versus grupo controle

Tabela 2 - Pressão arterial e características laboratoriais entre os grupos

Variáveis	DHGNA-BRFA (n=17)	DHGNA-ARFA (n=31)	p-valor
PAS (mmHg)	124 (117 – 130)	125 (119 – 132)	0.110
PAD (mmHg)	80 (75– 84) [†]	74 (69 – 79)	0.010
Hemoglobina (g/dl)	14.0 (13.4 – 14.7)	14.0 (13.5 – 14.5)	0.924
Leucócitos (10 ⁹ /L)	6.47 (5.65 – 7.28)	6.54 (5.91 – 7.16)	0.901
Plaquetas (10 ⁹ /L)	307.6 (273.2 – 342.1)	232.3 (206.1 – 258.3)	0.002
Colesterol total (mg/dL)	200.1 (177.4 – 222.7)	179.9 (163.3 – 196.5)	0.174
HDL-colesterol (mg/dL)	45.4 (38.9 – 52.0)	40.3 (35.5 – 45.2)	0.233
LDL-colesterol (mg/dL)	131.1 (111.4 – 150.9)	126.0 (111.6 – 140.5)	0.688
Triglicerídeos (mg/dL)	165.7 (105.6 – 225.9)	162.6 (118.5 – 206.6)	0.935
Glicemia jejum (mg/dL)	101.4 (78.9 – 123.9)	101.3 (84.8 – 117.8)	0.991
HbA1c (%)	6.38 (5.67 – 7.09)	6.35 (5.79 – 6.90)	0.944
AST (IU/L)*	21.3 (15.6 – 28.8)	21.7 (17.3 – 27.1)	0.922
ALT (IU/L) *	22.4 (15.3 – 33.1)	18.9 (14.3 – 25.0)	0.486
GGT (IU/L) *	69.3 (47.4 – 102.4)	40.4 (30.6 – 53.5)	0.034
Albumina (g/dL)	4.32 (4.15 – 4.50)	4.06 (3.94 – 4.19)	0.026
Ferritina (ng/ml)*	115.5 (70.1 – 192.4)	134.2 (92.7 – 196.2)	0.644
Creatinina sérica (mg/dL)	1.13 (0.75 – 1.51)	0.84 (0.56 – 1.13)	0.247
SCBID - % (n)	11.8 (2)	6.45 (2)	0.607
NFS	-2.32 (-3.27 - -1.44)	0.54 (-0.12 – 1.21)	<0.001

Fonte: Produzida pelo autor

Os dados são expressos como média (intervalo de confiança de 95%). ANCOVA unilateral ajustada para idade e sexo.

* Média geométrica. † P <0,05 DHGNA- BRFA versus grupo controle

6 DISCUSSÃO

A DHGNA é uma condição multifatorial que está relacionada à predisposição genética, funções metabólicas, inflamatórias, microbiota intestinal e fatores ambientais. Pacientes com DHGNA apresentam maior prevalência de disbiose intestinal e permeabilidade intestinal aumentada, o que favorece a endotoxemia, ou seja, o aumento de toxinas bacterianas no sangue provindas do intestino, especialmente lipopolissacarídeo (LPS). (FEROLLA, 2017; SHAH *et al.*, 2017).

A desregulação da microbiota intestinal está associada a uma fonte potencial de lesão oxidativa e hepatotóxica desempenhando um papel na lipotoxicidade e na patogênese da DHGNA. Além disso, diversas moléculas endógenas como etanol, amônia e acetaldeído em níveis circulantes aumentados resultam da microbiota disbiótica e são capazes de estimular as células de Kupffer hepáticas a produzirem citocinas pró-inflamatórias (COSTA *et al.*, 2021).

O supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SCBID), caracterizado por um número excessivo de bactérias no conteúdo jejunal, também está associado significativamente com DHGNA (TANG *et al.*, 2017; MIELE *et al.*, 2009). Uma maior prevalência de SCBID em pacientes com DHGNA foi relatada por muitos autores. Por exemplo, um estudo realizado no Irã com pacientes portadores de DHGNA encontrou 39% de sua amostra positiva para SCBID, um trabalho descrito na Itália demonstrou 60% de SCBID positivo e, por final, outro estudo realizado na Indonésia relatou 31,3% de SCBID na população estudada. (RAFIEI *et al.*, 2018; ARON-WISNEWSKY *et al.*, 2020).

No presente estudo, apenas quatro (8,33%) indivíduos com a DHGNA foram positivos para o SCBID e a prevalência de SCBID foi semelhante entre DHGNA-BRFA e DHGNA-ARFA. Embora a prevalência observada tenha sido superior à relatada em outro estudo brasileiro (SHAH *et al.*, 2017), é notavelmente menor do que encontrado nos estudos supracitados realizados em outros países.

Na maioria dos casos de DHGNA os marcadores de função hepática são normais, exceto em pacientes com cirrose associada. Os níveis de ferritina estão elevados em mais de 20% desses pacientes (WIJARNPREECHA *et al.*, 2020). Os níveis de enzimas hepáticas estão dentro da faixa normal em aproximadamente dois terços dos pacientes com DHGNA (FEROLLA *et al.*, 2016). Aqueles que apresentam alterações enzimáticas, mais comumente mostrarão elevações médias (1,5 a 4 vezes) nas aminotransferases séricas (ALT e AST), fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamiltransferase, sendo que, com o aumento da gravidade da doença, observa-se aumento concomitante da AST, bem como da relação AST / ALT. Também podem apresentar discreta elevação do ferro, ferritina e resposta positiva aos autoanticorpos antinucleares e antímúsculo liso. (AGUILERA-MÉNDEZA, 2017). Além

disso, existe uma estreita associação entre DHGNA e fatores de risco metabólicos, principalmente dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 (KUPČOVÁ *et al.*, 2019).

No presente estudo, a contagem de plaquetas e os valores de albumina e GGT foram mais reduzidas em DHGNA-ARFA do que em indivíduos DHGNA-BRFA, já os glicolipídeos e as enzimas hepáticas foram semelhantes entre ambos os grupos.

Nosso estudo foi conduzido com uma população específica e reduzida, de forma que generalizações podem não se aplicar. Foram usadas imagens abdominais como método diagnóstico para DHGNA e NFS como preditor de fibrose, porque biópsias hepáticas não estavam disponíveis para este estudo. Além disso, não usamos técnicas de aspiração intestinal para avaliar a disbiose intestinal, embora seja esta considerada o padrão-ouro, e o teste respiratório usando a glicose como carboidrato apresenta limitação por apresentar menor sensibilidade para detectar o SCBID distal, uma vez que a glicose é absorvida no duodeno proximal.

CONCLUSÃO

A presença de SCBID não foi associada ao grau de DHGNA da mesma forma que os parâmetros bioquímicos metabólicos. Este estudo mostrou uma baixa prevalência de SCBID em indivíduos com DHGNA, com valores inferiores aos mostrados pela literatura atual em outros países. Quanto a relação entre SCBID e o risco de fibrose avançada do portador de DHGNA, apesar de a menor prevalência ter ocorrido no grupo de alto risco, se faz necessários maiores estudos que demonstrem diferença estatisticamente significativa.

REFERÊNCIAS

AGUILERA-MÉNDEZA, Asdrúbal. Nonalcoholic hepatic steatosis: a silent disease. **Rev Med Ins Mex Seguro Soc.**, v. 56, ed. 6, p. 544-549, jun. 2017.

ANGULO, Paul *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with nafld. **Hepatology**, v. 45, n. 4, p. 846-854, 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21496>

ANGULO, Paul *et al.* Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 149, n. 2, p. 389-397, ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>.

ARON-WISNEWSKY, Judith *et al.* Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 5, p. 279-297, 9 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-0269-9>.

CARR, Rotonya M.; ORANU, Amanke; KHUNGAR, Vandana. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Gastroenterology Clinics Of North America**, v. 45, n. 4, p. 639-652, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003>

COSTA, Sophia de Araújo Libânio *et al.* Evidence on the Use of Probiotics for Non Alcoholic Liver Steatosis (NASH). **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 4266-4276, 2021. Brazilian Journal of Health Review. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n2-024>.

DAY, Christopher P.; JAMES, Oliver F.W.. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?. **Gastroenterology**, v. 114, n. 4, p. 842-845, abr. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70599-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70599-2).

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

FEROLLA, Silvia *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, 28 jun. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu8070397>.

GABRIELLI, M. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. **Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.**, v. 17, ed 2, p. 30–35, 2013

GASBARRINI, A., CORAZZA, G. R. & GASBARRINI, G. Methodology and indications of H₂ -breath testing in gastrointestinal diseases : the Rome Consensus Conference. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Vol. 29, pag. 1–49, 2009.

GRABHERR, Felix; GRANDER, Christoph; EFFENBERGER, Maria; ADOLPH, Timon Erik; TILG, Herbert. Gut Dysfunction and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. **Frontiers In Endocrinology**, v. 10, n. 8, p. 1-9, 6 set. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00611>.

KUPČOVÁ, Viera *et al.* Overview of the Pathogenesis, Genetic, and Non-Invasive Clinical, Biochemical, and Scoring Methods in the Assessment of NAFLD. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, v. 16, n. 19, p. 3570, 24 set. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16193570>.

MIELE, Luca *et al.* Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 49, n. 6, p. 1877-1887, 23 jan. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22848>.

PIMENTEL, Mark *et al.* ACG Clinical Guideline: small intestinal bacterial overgrowth. **American Journal Of Gastroenterology**, v. 115, n. 2, p. 165-178, 8 jan. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000501>.

RAO, Satish S. C.; BHAGATWALA, Jigar. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. **Clinical And Translational Gastroenterology**, v. 10, n. 10, p. 1-14, out. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.14309/ctg.0000000000000078>.

RAY, Gautam; AGARWALA, Trilochan. A study of metabolic parameters in non diabetic patients with non alcoholic fatty liver disease - importance of dyslipidemia. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, n. 3, p. 270-275, set. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-51>.

RAFIEI, Rahmatollah *et al.* Liver disease symptoms in non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth. **Romanian Journal Of Internal Medicine**, v. 56, n. 2, p. 85-89, 17 maio 2018. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/rjim-2017-0042>.

SAADEH, Sherif; YOUNOSSI, Zobair M.; REMER, Erick M.; GRAMLICH, Terry; ONG, Janus P.; HURLEY, Maja; MULLEN, Kevin D.; COOPER, James N.; SHERIDAN, Michael J.. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 123, n. 3, p. 745-750, set. 2002. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.35354>.

SANTOS, Alexandre Neves da Rocha *et al.* The impact of small intestinal bacterial overgrowth on the growth of children and adolescents. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 38, n. 8, p. 1-9, nov. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018164>.

SHAH, Ayesha *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic liver disease. **Seminars In Liver Disease**, v. 37, n. 04, p. 388-400, nov. 2017. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1608832>.

SILVA, Letícia Cristinne Costa da *et al.* Efeitos da suplementação de probióticos e simbióticos na doença hepática gordurosa não alcoólica: revisão sistemática. **Revista Contexto & Saúde**, v. 20, n. 41, p. 68-79, 23 dez. 2020. Editora Unijui. <http://dx.doi.org/10.21527/2176-7114.2020.41.68-79>.

TANG, W.H. Wilson *et al.* Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. **Circulation Research**, v. 120, n. 7, p. 1183-1196, 31 mar. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.117.309715>.

VESPASIANI-GENTILUCCI, Umberto; GALLO, Paolo; PICARDI, Antonio. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of NAFLD: starting points for intervention. **Archives Of Medical Science**, v. 14, n. 3, p. 701-706, 2018. Termedia Sp. z.o.o.. <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2016.58831>.

WIJARNPREECHA, Karn *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. **European Journal Of Gastroenterology & Hepatology**, v. 32, n. 5, p. 601-608, maio 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/meg.0000000000001541>.

YOUNOSSI, Zobair M.. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. **Journal Of Hepatology**, v. 70, n. 3, p. 531-544, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO – FICHA DE COLETA DE DADOS

1. DADOS PESSOAIS:

SEXO: FEMININO () MASCULINO ()

DATA DE NASCIMENTO:..... / IDADE (ANOS):.....

ESTADO CIVIL: SOLTEIRO () CASADO () OUTROS ()

ESCOLARIDADE:

ENSINO FUNDAMENTAL I: () COMPLETO () INCOMPLETO

ENSINO FUNDAMENTAL II: () COMPLETO () INCOMPLETO

ENSINO MÉDIO: () COMPLETO () INCOMPLETO

ENSINO SUPERIOR: () COMPLETO () INCOMPLETO

NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO - Quantidade de salários mínimos recebidos por mês pela família.....

2. ATIVIDADE FÍSICA (AF) () SIM () NÃO

Se sim;

Qual AF:.....

Quantos dias na semana e qual a duração:.....

3. ACOMPANHAMENTO NUTRICIONAL () SIM () NÃO

4. DOENÇAS PRÉVIAS E TEMPO DE DOENÇA

DIABETES () NÃO () SIM.....

PRÉ-DIABETES () NÃO () SIM

HIPERTENSÃO ARTERIAL () NÃO () SIM

DISLIPIDEMIA () NÃO () SIM

OUTRAS () NÃO () SIM

.....

5. CITAR USO DE MEDICAÇÕES

.....

.....

6. EXAME FÍSICO:

PESO EM KG:

ALTURA EM CM:.....

IMC:

CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL EM CM:

PRESSÃO ARTERIAL EM mmHg:

7. EXAMES LABORATORIAIS

COLESTEROL TOTAL EM MG/DL

HDL EM MG/DL

LDL EM MG/DL

TRGLICERÍDEOS EM MG/DL.....

GLICEMIA DE JEJUM EM MG/DL

HEMOGLOBINA GLICADA (%)

URÉIA.....

CREATININA.....

TGO.....

TGP.....

FOSFATASE ALCALINA.....

GAMA-GT.....

BILIRRUBINA TOTAL.....

BILIRRUBINA DIRETA.....

BILIRRUBINA INDIRETA.....

FERRITINA.....

ÍNDICE DE SATURAÇÃO DE TRANSFERRINA.....

ALBUMINA EM MG/DL.....

TSH.....

T4 LIVRE.....

PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA

8. TESTE RESPIRATÓRIO PARA SCBID

.....

.....

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INTERVENÇÃO COM PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: UM ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, DUPLOCEGO E PLACEBO CONTROLADO

Pesquisadora: Marília Marques Pereira Lira

Orientador: José Luíz de Brito Alves / Coorientador: José Eymard Moraes de Medeiros Filho

Estamos convidando você para participar desta pesquisa que será realizada no Hospital Universitário Lauro Wanderley com pessoas adultas que tenham Esteatose Hepática.

O objetivo principal desse estudo é avaliar os batimentos do seu coração, alterações do fígado, níveis de glicose (açúcar), colesterol, triglicerídeos, inflamação no sangue e a flora intestinal antes e após o uso de Probióticos e Resveratrol.

Sabemos que as mudanças na flora intestinal podem acarretar alterações no fígado e coração e assim, acreditamos que o uso de Probióticos (como os lactobacilos, por exemplo) possa trazer benefícios para a sua saúde de pacientes com Esteatose Hepática.

Ao participar deste estudo, você permitirá que a pesquisadora analise os dados coletados por prontuário e consulta médica, realize o teste respiratório de Hidrogênio Exalado (exame para avaliar a flora intestinal), exame eletrocardiográfico (para avaliar os batimentos do seu coração) e realize coleta de sangue e fezes para exames laboratoriais. Esses exames poderão ocasionar algum desconforto pela necessidade de ficar em jejum e devido o tempo gasto para executá-los (exame eletrocardiográfico-15 minutos, teste respiratório – até 2 horas, coleta de sangue-15minutos).

Os riscos que você corre durante a pesquisa são devidos à punção venosa para coleta de sangue, podendo ocorrer dor, inflamação da veia, extravasamento do sangue e ficar com a pele arroxeadada no local da punção, entretanto esses riscos serão pequenos porque serão realizados por técnico de enfermagem experiente. Os riscos envolvidos com o teste respiratório são relacionados a de ingestão da glicose que pode ocasionar gases, desconforto abdominal ou diarreia. Quaisquer destas complicações, ou outra que porventura surja, será responsabilidade do pesquisador a assistência médica prestada.

Entretanto, com esta pesquisa esperamos trazer benefícios para os pacientes com Esteatose Hepática e apresentar novas opções de tratamento que melhorem tanto o fígado

quanto os riscos de doenças do coração. Você não terá nenhum tipo de despesa para participar deste estudo, bem como, nada será pago por sua participação, porém caso necessário, você receberá auxílio transporte e alimentação em qualquer umas das fases da pesquisa. Terá a liberdade de se recusar a participar ou continuar participando da pesquisa sem qualquer prejuízo pessoal. A participação nesta pesquisa não traz complicações legais.

Este estudo obedece aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, e não oferece riscos a sua dignidade. Todas as informações coletadas neste trabalho são confidenciais. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa.

Eu _____ após entendimento dos riscos e benefícios desse estudo, aceito participar de forma livre desta pesquisa.

Consentimento Livre e Esclarecido

Assinatura do participante: _____

Impressão digital em caso de analfabetismo

Telefone: () _____



Endereço: _____

Qual melhor forma de entrar em contato? Identifique:

Assinatura da pesquisadora: _____

Em caso de dúvidas, entrar em contato com a pesquisadora ou comitê de ética:

- Marília Marques Pereira Lira

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley, setor ambulatorial da cirurgia bariátrica (térreo)

- Comitê de Ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley -Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley-HULW – 2º andar. Cidade Universitária. Bairro: Castelo Branco – João Pessoa - PB. CEP: 58059-900. E-mail: comitedeetica@hulw.ufpb.br Campus I – Fone: 3216.7964