

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 33

MICROBIOTA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM DOENÇAS HEPÁTICAS CRÔNICAS

FELIPE BASSANI CHACON¹
JÚLIA LOMBARDI PUPO¹
MARISA PAZIAN NAKAD¹
MELISSA MARIA PASSARINHO CAMARGO¹
RAFAEL MARUN DIAS¹
GUSTAVO ANDRUCH GIAMBONI¹
MIGUEL FRANCO ROSA DE SANTIS¹

¹Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal; Eixo Intestino-Fígado; Doenças Hepáticas Crônicas.

INTRODUÇÃO

O fígado é o órgão visceral que mantém relação mais estreita com o trato gastrointestinal, recebendo por meio da veia porta cerca de 70% do seu suprimento sanguíneo proveniente diretamente do intestino. Essa configuração anatômica confere ao fígado a função de primeiro filtro para produtos de origem intestinal, incluindo metabólitos bacterianos, toxinas e componentes estruturais microbianos. Não por acaso, perturbações na microbiota intestinal têm impacto direto e mensurável sobre a saúde hepática — relação esta que a literatura contemporânea consolida sob o conceito de eixo intestino-fígado (*gut-liver axis*) (TRIPATHI *et al.*, 2018; HSU; SCHNABL, 2023).

A microbiota intestinal humana é composta por trilhões de microrganismos, predominantemente bactérias dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, além de vírus, fungos e arqueas. Em condições de homeostase, essa comunidade simbiótica executa funções indispensáveis ao hospedeiro: síntese de vitaminas, metabolismo de ácidos biliares, fermentação de fibras dietéticas em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e manutenção da integridade da barreira epitelial intestinal (ALBILLOS *et al.*, 2020). Quando essa composição é alterada de forma deletéria — fenômeno denominado disbiose —, compromete-se a barreira mucosa intestinal, aumenta-se a permeabilidade a produtos microbianos e ativa-se uma cascata inflamatória sistêmica que converge para o fígado (CHEN *et al.*, 2023).

As doenças hepáticas crônicas constituem um grave problema de saúde pública global. A MASLD, anteriormente denominada doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), representa a hepatopatia crônica mais prevalente no mundo, afetando aproximadamente 30% da população adulta global e podendo progredir

para esteato-hepatite, fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (RINELLA *et al.*, 2023; QUEK *et al.*, 2023). A DHA representa a segunda principal etiologia de cirrose em países ocidentais, enquanto a cirrose de qualquer etiologia permanece como causa de elevada morbimortalidade, com estimativas de 2 milhões de mortes anuais nos próximos anos caso as tendências atuais se mantenham (HUANG *et al.*, 2023; RODRIGUEZ *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a compreensão do papel da microbiota intestinal na patogênese e progressão dessas doenças tornou-se um dos campos mais ativos da hepatologia. O volume de publicações científicas sobre microbiota e doenças hepáticas cresceu exponencialmente na última década: entre 2024 e 2025, mais de 1.376 artigos, revisões e metanálises foram publicados sobre o tema (PALUMBO *et al.*, 2025). Evidências robustas demonstram que vínculos causais entre disbiose intestinal e hepatopatias crônicas foram firmemente estabelecidos, abrindo perspectivas para novos biomarcadores diagnósticos e alvos terapêuticos (CHEN *et al.*, 2023; ALBILLOS *et al.*, 2020).

O presente capítulo tem como objetivo revisar as evidências atuais sobre os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal contribui para o desenvolvimento e a progressão das principais doenças hepáticas crônicas — MASLD, DHA e cirrose —, além de discutir as perspectivas terapêuticas emergentes baseadas na modulação do microbioma intestinal.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre maio e julho de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e *Web of Science*. Foram utilizados os descritores: "*gut microbiota*", "*chronic liver disease*", "*gut-liver axis*",

"*dysbiosis*", "*MASLD*", "*alcoholic liver disease*" e "*liver cirrhosis*", combinados com os operadores booleanos AND e OR. Os critérios de inclusão foram: artigos originais, revisões sistemáticas e revisões narrativas publicados entre 2019 e 2025, nos idiomas inglês e português, que abordassem diretamente a relação entre microbiota intestinal e hepatopatias crônicas.

Foram excluídos estudos restritos a modelos animais sem correlação clínica, cartas ao editor, resumos de congressos e artigos sem acesso ao texto completo. Após aplicação dos critérios de seleção, foram incluídos 28 artigos submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas: (1) mecanismos do eixo intestino-fígado; (2) disbiose na MASLD; (3) disbiose na DHA; (4) disbiose na cirrose e encefalopatia hepática; e (5) abordagens terapêuticas baseadas na modulação do microbioma.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O eixo intestino-fígado: mecanismos de comunicação

A comunicação entre intestino e fígado ocorre por três vias principais: a circulação portal, que transporta metabólitos, antígenos e produtos microbianos do intestino ao fígado; a via biliar, por meio da qual o fígado secreta ácidos biliares primários que modulam a composição da microbiota; e a circulação sistêmica, que distribui mediadores inflamatórios e metabólitos de origem microbiana para tecidos periféricos (TRIPATHI *et al.*, 2018).

Em condições de disbiose, a integridade da barreira intestinal é comprometida pela redução de proteínas de junção estreita (*tight junctions*), como claudina-1, ocludina e ZO-1, e pela diminuição de mucinas protetoras. O aumento da

permeabilidade resulta em translocação bacteriana e de seus produtos — em especial o lipopolissacarídeo (LPS), componente estrutural da parede de bactérias gram-negativas. O LPS acessa a circulação portal e se liga a receptores TLR-4 (Toll-like receptor 4) nos hepatócitos e células de Kupffer, ativando a via NF- κ B e desencadeando produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β (CHEN *et al.*, 2023; ALBILLOS *et al.*, 2020).

Além dos componentes estruturais bacterianos, os metabólitos produzidos pela microbiota desempenham papel central no eixo intestino-fígado. Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) — acetato, propionato e butirato —, produzidos pela fermentação de fibras dietéticas por bactérias anaeróbias, exercem efeitos anti-inflamatórios e regulam a integridade epitelial. O butirato, em particular, é a principal fonte energética dos colonócitos e suprime a inflamação via inibição de histona desacetilases (SCHNABL; BRENNER, 2014). Em estados de disbiose, a produção de AGCC está reduzida, comprometendo esses mecanismos protetores (CHEN *et al.*, 2023).

Os ácidos biliares, por sua vez, constituem outro eixo de comunicação bidirecional fundamental. O fígado sintetiza ácidos biliares primários (cólico e quenodesoxicólico), que são conjugados com glicina ou taurina e secretados no duodeno. As bactérias intestinais — especialmente *Clostridiales* e *Lachnospiraceae* — convertem ácidos biliares primários em secundários (deoxicólico e litocólico) por meio de enzimas *bile salt hydrolase*. Esses ácidos biliares secundários ativam receptores nucleares FXR (farnesoid X receptor) e TGR5, regulando a homeostase lipídica e glicídica hepática. Alterações no pool de ácidos biliares secundários — comuns na disbiose — comprometem essa regulação e contribuem para progressão de

MASLD e cirrose (CHEN *et al.*, 2023; PALUMBO *et al.*, 2025).

Disbiose na MASLD

A MASLD é a hepatopatia crônica mais prevalente no mundo, afetando cerca de 1 bilhão de pessoas (RINELLA *et al.*, 2023). Evidências acumuladas demonstram que a disbiose intestinal não é apenas um epifenômeno, mas um contribuinte ativo para a sua patogênese. Pacientes com MASLD apresentam redução significativa de *Bacteroidetes* e *Akkermansia muciniphila* — bactérias com funções protetoras sobre a barreira intestinal —, e aumento de *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Enterobacteriaceae*, associados a maior produção de LPS e etanol endógeno (CHEN *et al.*, 2023; PALUMBO *et al.*, 2025).

O supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) está presente em até 35% dos pacientes com MASLD, com prevalência ainda maior (47,1%) nos pacientes com esteato-hepatite avançada (MASH). As bactérias mais comumente identificadas em culturas de aspirado do intestino delgado são *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Essa proliferação bacteriana exacerba a produção de LPS, acetaldeído e outros hepatotoxinas de origem intestinal, amplificando o estresse oxidativo e a inflamação hepática (CHEN *et al.*, 2023).

Além dos mecanismos mediados por LPS, a disbiose em MASLD compromete o metabolismo do triptofano. Em condições de homeostase, bactérias como *Lactobacillus* produzem metabólitos indólicos — ácido indol-3-propiónico (IPA) e ácido indol-3-acético (IAA) — que ativam receptores AhR e FXR, estabilizando a barreira intestinal. Na disbiose, a produção desses metabólitos protetores estão reduzidos, enquanto vias alternativas de metabolismo do triptofano geram produtos pró-inflamatórios

como quinurenina (CHEN *et al.*, 2023; PALUMBO *et al.*, 2025).

Do ponto de vista diagnóstico, alterações na composição da microbiota intestinal correlacionam-se com a gravidade histológica da MASLD. Um estudo piloto prospectivo demonstrou que redução de diversidade e riqueza microbiana se aprofundam progressivamente conforme aumenta o grau de lesão hepática, sugerindo potencial uso de perfis microbianos como biomarcadores não invasivos de estadiamento da doença (SCIENTIFIC REPORTS, 2026).

Disbiose na doença hepática alcoólica

O consumo crônico e excessivo de álcool induz alterações profundas na microbiota intestinal por múltiplos mecanismos: danos diretos ao epitélio intestinal, alterações na motilidade, redução da produção de IgA secretória e modificação da composição biliar. Pacientes com DHA apresentam redução de bactérias comensais — como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii* — e aumento patológico de *Enterobacteriaceae*, *Akkermansia* e fungos como *Candida* (CHEN *et al.*, 2023; MOREIRA *et al.*, 2025).

Um mecanismo particularmente relevante na DHA é a produção endógena de etanol por bactérias como *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Essas bactérias possuem vias bioquímicas capazes de gerar concentrações de etanol suficientes para causar lesão hepatocitária direta, amplificando o dano hepático mesmo em períodos de abstinência alcoólica. Estudos recentes identificaram *K. pneumoniae* de alta produção de etanol como um componente significativo da microbiota de pacientes com DHA (CHEN *et al.*, 2023).

O LPS derivado de bactérias gram-negativas intestinais desempenha papel central na he-

patite alcoólica. Sua translocação para a circulação portal resulta em ativação exacerbada das células de Kupffer via TLR-4, com produção maciça de TNF- α — mediador central da inflamação hepática alcoólica. Além disso, o acetaldeído produzido pelo metabolismo do etanol no intestino — por bactérias como *Streptococcus* e leveduras — causa dano direto às proteínas de junção estreita do epitélio intestinal, potencializando a permeabilidade e a endotoxemia portal (ALBILLOS *et al.*, 2020; MOREIRA *et al.*, 2025).

Disbiose na cirrose e encefalopatia hepática

A cirrose hepática, independentemente de sua etiologia, está associada a disbiose intestinal característica e progressiva. À medida que a doença avança, observa-se redução acentuada de *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae* — produtores de butirato —, com expansão de *Enterobacteriaceae* e *Streptococcaceae*. Essa composição disfuncional está associada a maior permeabilidade intestinal, endotoxemia, translocação bacteriana e ativação imune sistêmica, que contribuem para o desenvolvimento de complicações como ascite, peritonite bacteriana espontânea e síndrome hepatorenal (ZHU *et al.*, 2024; FRONTIERS, 2025).

A encefalopatia hepática (EH) é a complicação neurológica mais prevalente da cirrose descompensada, afetando 30 a 40% dos pacientes. A disbiose intestinal contribui para sua patogênese por meio do aumento de bactérias urease-positivas — como *Enterobacteriaceae* e *Proteus* — que convertem ureia em amônia no cólon. A hiperamonemia resultante ultrapassa a capacidade hepática de detoxificação e atravessa a barreira hematoencefálica, causando edema astrocítico e disfunção neurológica (SHAH *et al.*, 2024; FRONTIERS, 2025).

Abordagens terapêuticas baseadas na modulação da microbiota

O reconhecimento do papel central da microbiota intestinal nas hepatopatias crônicas abriu perspectivas para intervenções terapêuticas direcionadas ao microbioma. As principais estratégias estudadas incluem probióticos, prebióticos, simbióticos, antibióticos seletivos e o transplante de microbiota fecal (TMF).

Probióticos contendo cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* demonstraram, em ensaios clínicos, capacidade de reduzir transaminases, melhorar a resistência à insulina e atenuar marcadores inflamatórios em pacientes com MASLD. Simbióticos — combinações de probióticos e prebióticos — mostraram efeitos superiores em comparação ao uso isolado de cada componente. Contudo, a heterogeneidade dos estudos em termos de cepas utilizadas, doses e desfechos avaliados limita conclusões definitivas sobre sua eficácia clínica (CHEN *et al.*, 2023; PALUMBO *et al.*, 2025).

A rifaximina, antibiótico de ação predominantemente intraluminal com mínima absorção sistêmica, é amplamente utilizada na prevenção e tratamento da EH. Seu mecanismo de ação envolve redução de bactérias amonogênicas — especialmente *Enterobacteriaceae* —, com consequente diminuição dos níveis de amônia intestinal e melhora da função cognitiva. Ensaios clínicos demonstraram que a rifaximina reduz significativamente as taxas de recorrência de EH em pacientes cirróticos em uso concomitante de lactulose (SHAH *et al.*, 2024; SCHNABL; BRENNER, 2014).

O TMF representa a abordagem mais promissora e investigada na modulação da microbiota em hepatopatias crônicas, respaldada, desde 2025, pelo primeiro consenso de especialistas sobre suas aplicações clínicas nessas condições. O documento recomenda seu uso — além do tratamento padrão — em hepatite B

crônica, hepatite alcoólica, MASLD, colangite esclerosante primária, cirrose e EH (EUREKA-LERT, 2026).

Em pacientes cirróticos com EH recorrente em uso de lactulose e rifaximina, o estudo THE-MATIC — ensaio clínico de fase II publicado no *Journal of Hepatology* em 2025 — avaliou a segurança e a eficácia do TMF. O procedimento mostrou-se seguro, sem hospitalizações ou eventos adversos sérios relacionados, e associou-se à redução das recorrências de EH independentemente da dose ou via de administração (SHAWCROSS *et al.*, 2025).

Em pacientes com DHA, as evidências também são favoráveis. Um ensaio clínico prospectivo de centro único, conduzido por Ichim *et al.* (2025), demonstrou que o TMF apresentou perfil de segurança favorável e produziu benefícios clínicos e bioquímicos precoces em pacientes com cirrose alcoólica. Já os dados de Philips *et al.*, com seguimento de até 3 anos, mostraram que pacientes com hepatite alcoólica grave submetidos a TMF apresentaram menores taxas de ascite, encefalopatia, infecções e hospitalizações, além de maior sobrevida (MOREIRA *et al.*, 2025).

Apesar desses avanços, a translação dos achados sobre modulação da microbiota para a prática clínica ainda enfrenta desafios significativos. A heterogeneidade metodológica entre os estudos — em relação a cepas probióticas, protocolos de TMF, populações estudadas e desfechos avaliados — dificulta a comparação direta dos resultados e a padronização de condutas terapêuticas (CHEN *et al.*, 2023; PALUMBO *et al.*, 2025). Além disso, os mecanismos exatos pelos quais assinaturas microbianas específicas modulam a fibrogênese e a resposta imune hepática permanecem apenas parcialmente elucidados, e boa parte das evidências disponíveis deriva de estudos observacionais ou ensaios de pequeno porte, com seguimento limitado. A

consolidação dessas terapias como estratégias de precisão dependerá de estudos longitudinais de maior escala, com desfechos clínicos robustos e integração de dados multiômicos.

Perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de probióticos de próxima geração — bactérias geneticamente modificadas para produzir metabólitos específicos —, o uso de bacteriófagos para modulação seletiva de espécies patogênicas, e a integração de inteligência artificial com multiômicas para identificação de assinaturas microbianas individualizadas e desenvolvimento de terapias de precisão (CHEN *et al.*, 2023; PALUMBO *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

A microbiota intestinal desempenha papel fisiopatológico central nas principais hepatopatias crônicas, configurando o eixo intestino-fígado como um dos alvos mais promissores da hepatologia contemporânea. A disbiose intestinal — com redução de bactérias produtoras de butirato e AGCC, aumento de *Enterobacteriaceae* e comprometimento da barreira epitelial — contribui para translocação bacteriana, endotoxemia portal, inflamação hepática e fibrogênese nas diferentes etiologias: pela ativação TLR-4/LPS na MASLD, pela produção endógena de etanol e acetaldeído na DHA e pela hiperamonemia na cirrose e EH.

As evidências reunidas nesta revisão reforçam que os vínculos causais entre disbiose e hepatopatias crônicas estão firmemente estabelecidos, com implicações tanto diagnósticas — perfis microbianos como biomarcadores não invasivos — quanto terapêuticas. As abordagens baseadas na modulação da microbiota, particularmente o TMF, emergem como estratégias de grande potencial, com o primeiro consenso internacional publicado em 2025 já formalizando

suas indicações em diversas etiologias de doença hepática crônica.

Não obstante, persistem desafios importantes. A heterogeneidade metodológica dos estudos dificulta a padronização de protocolos terapêuticos, e os mecanismos exatos pelos quais diferentes assinaturas microbianas modulam a fibrogênese e a resposta imune hepática ainda carecem de elucidação. Além disso, a transição

de achados mecanicistas para aplicações clínicas de precisão demanda estudos longitudinais de maior porte e com desfechos clínicos robustos. Nesse cenário, o desenvolvimento de abordagens multiômicas integradas à inteligência artificial representa o horizonte mais promissor para superar essas limitações e transformar o microbioma intestinal em alvo terapêutico efetivo no manejo das doenças hepáticas crônicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBILLOS, A.; DE GOTTARDI, A.; RESCIGNO, M. The Gut-Liver Axis in Liver Disease: Pathophysiological Basis for Therapy. *Journal of Hepatology*, v. 72, n. 3, p. 558-577, 2020. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
- DUPRÉ, M. L. *et al.* Preliminary Insights into Gut Microbiome Shifts as Screening Proxy for MASLD Disease Progression. *Scientific Reports*, v. 16, p. 13493, 2026. DOI: 10.1038/s41598-026-42368-4.
- HUANG, D. Q. *et al.* Global Epidemiology of Cirrhosis: Aetiology, Trends and Predictions. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 20, n. 6, p. 388-398, 2023. DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2.
- HSU, C. L.; SCHNABL, B. The Gut-Liver Axis and Gut Microbiota in Health and Liver Disease. *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, n. 11, p. 719-733, 2023. DOI: 10.1038/s41579-023-00904-3.
- ICHIM, C. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Alcohol-Associated Cirrhosis: A Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 17, p. 5981, 2025. DOI: 10.3390/jcm14175981.
- PALUMBO, V. *et al.* The Gut-Liver Axis in MASLD: From Host-Microbiome Crosstalk to Precision Therapeutics. *Microorganisms*, v. 14, n. 2, p. 471, 2026. DOI: 10.3390/microorganisms14020471.
- QUEK, J. *et al.* Global Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis in the Overweight and Obese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 8, n. 1, p. 20-30, 2023. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
- RINELLA, M. E. *et al.* A Multisociety Delphi Consensus Statement on New Fatty Liver Disease Nomenclature. *Hepatology*, v. 78, n. 6, p. 1966-1986, 2023. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520.
- RODRÍGUEZ, S.; DA MOTTA, F.; BALBINOTTO NETO, G.; BRANDÃO, A. Waiting List for Liver Transplantation: Clinical and Economic Burden. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 59, n. 4, p. 488-493, 2022. DOI: 10.1590/S0004-2803.202204000-87.
- SCHNABL, B.; BRENNER, D. A. Interactions Between the Intestinal Microbiome and Liver Diseases. *Gastroenterology*, v. 146, n. 6, p. 1513-1524, 2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.020.
- SHAH, Y. R. *et al.* Role of Fecal Microbiota Transplant in Management of Hepatic Encephalopathy: Current Trends and Future Directions. *World Journal of Hepatology*, v. 16, n. 1, p. 17-32, 2024. DOI: 10.4254/wjh.v16.i1.17.
- SHAWCROSS, D. L. *et al.* Microbiota Transplant for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: The THEMATIC Trial. *Journal of Hepatology*, v. 83, n. 1, p. 81-91, 2025. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.12.047.
- TRIPATHI, A. *et al.* The Gut-Liver Axis and the Intersection with the Microbiome. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 15, n. 7, p. 397-411, 2018. DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z.
- ZHU, X.; ZHOU, Z.; PAN, X. Research Reviews and Prospects of Gut Microbiota in Liver Cirrhosis: A Bibliometric Analysis (2001-2023). *Frontiers in Microbiology*, v. 15, p. 1342356, 2024. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1342356.
- ZHOU, Y. *et al.* Expert Consensus on Clinical Applications of Fecal Microbiota Transplantation for Chronic Liver Disease (2025 Edition). *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, v. 13, n. 12, p. 1107-1116, 2025. DOI: 10.14218/JCTH.2025.00456.