

**Os efeitos dos nutracêuticos no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica:  
uma revisão integrativa**

**The effects of nutraceuticals in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: an  
integrative review**

**Los efectos de los nutracéuticos en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no  
alcohólico: una revisión integradora**

Recebido: 21/06/2020 | Revisado: 02/07/2020 | Aceito: 05/07/2020 | Publicado: 20/07/2020

**Aricléio Cunha de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9295-8157>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: [ariclecio.oliveira@uece.br](mailto:ariclecio.oliveira@uece.br)

**Karla Katherine Gomes Viana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-962X>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: [karla.katherine@hotmail.com](mailto:karla.katherine@hotmail.com)

**Ana Thaís Alves Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2939-9962>

Faculdade de Quixeramobim, Brasil

E-mail: [ana7thais@gmail.com](mailto:ana7thais@gmail.com)

**Sara Idelbrando da Silva Martinho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3104-2986>

Centro Universitário Estácio do Ceará, Brasil

E-mail: [saraidelbrando@gmail.com](mailto:saraidelbrando@gmail.com)

**Danielly Ramalho de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4215-5735>

Centro Universitário Estácio do Ceará, Brasil

E-mail: [daniellyramalho@hotmail.com](mailto:daniellyramalho@hotmail.com)

**Resumo**

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos na ausência de ingestão alcoólica e é a mais comum das doenças crônicas do fígado no mundo. Os pilares do tratamento da DHGA são: estilo de vida saudável,

como modificações na dieta, prática de atividade física regular e perda de peso gradual. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre os efeitos dos nutracêuticos no tratamento da DHGNA. Para o levantamento bibliográfico, optou-se pela busca de artigos nas bases de dados PubMed (*National Library of Medicine*), LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde) e SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), realizados com humanos e publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Aplicou-se a combinação dos seguintes descritores: “Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica”, “Nutracêuticos” e “Dieta”. Os artigos selecionados apontam a relação do consumo dos nutracêuticos com a melhora de alguns marcadores relacionados à DHGNA, servindo como terapia alternativa no tratamento da DHGNA. Apesar dos efeitos relatados acerca do uso de nutracêuticos no tratamento da DHGNA, observa-se a necessidade de mais pesquisas a respeito do assunto abordado.

**Palavras-chave:** Doença hepática gordurosa não alcoólica; Nutracêuticos; Dieta.

### **Abstract**

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by fat accumulation in hepatocytes in the absence of alcohol intake and it's the most common chronic liver disease worldwide. The pillars of NAFLD treatment are healthy lifestyle such as dietary changes, regular physical activity and gradual weight loss. This study aimed to perform an integrative review about the effects of nutraceuticals in the treatment of NAFLD. For the bibliographic survey, papers were searched in PubMed, LILACS and SciELO databases in Portuguese, English and Spanish published in the last 5 years in Portuguese, English and Spanish. The combination of the following descriptors was applied: “Non Alcoholic Fatty Liver Disease”, “Nutraceuticals” and “Diet”. The selected articles point to a relationship of omega-3, resveratrol and curcumin consumption with improvements of some markers related to NAFLD, serving as an alternative therapy in the treatment of NAFLD. Despite the effects related to the use of nutraceuticals in the treatment of NAFLD, there is a need for further research about the subject.

**Keywords:** Non alcoholic fatty liver disease; Nutraceuticals; Diet.

### **Resumen**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se caracteriza por la acumulación de grasa en los hepatocitos en ausencia de ingesta alcohólica y es la enfermedad hepática crónica más común en el mundo. Los pilares del tratamiento de DHGA son: estilo de vida saludable,

como cambios en la dieta, actividad física regular y pérdida gradual de peso. Este trabajo tuvo como objetivo llevar a cabo una revisión integradora sobre los efectos de los nutracéuticos en el tratamiento de la EHGNA. Para la encuesta bibliográfica, se decidió buscar artículos en las bases de datos PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud) y SciELO (Biblioteca Electrónica en Línea Científica), realizadas con humanos y publicado en los últimos 5 años, en portugués, inglés y español. Se aplicó la combinación de los siguientes descriptores: "Enfermedad Del Hígado Graso No Alcohólico", "Nutracéuticos" y "Dieta". Los artículos seleccionados señalan la relación entre el consumo de nutracéuticos y la mejora de algunos marcadores relacionados con NAFLD, que sirve como una terapia alternativa en el tratamiento de NAFLD. A pesar de los efectos informados sobre el uso de nutracéuticos en el tratamiento de NAFLD, existe la necesidad de realizar más investigaciones sobre el tema abordado.

**Palabras clave:** Enfermedad del hígado graso no alcohólico; Nutracéuticos; Dieta.

## 1. Introdução

Durante o século passado, a modificação dramática no estilo de vida mudou radicalmente as prioridades relacionadas à saúde em muitas áreas do mundo, levando a uma incidência crescente de doenças crônicas não transmissíveis. A nova epidemia de doença hepática crônica está relacionada à Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), paralelamente ao aumento mundial da obesidade (Younossi et al., 2016).

Não há dados precisos sobre a prevalência da DHGNA no Brasil (Couto, 2019). Em termos globais, a DHGNA é altamente prevalente em todos os continentes, mas as taxas mais altas são relatadas na América do Sul (31%) e Oriente Médio (32%), seguido pela Ásia (27%), pelos EUA (24%) e pela Europa (23%), enquanto é menos comum na África (14%). Estima-se que 10% dos pacientes com esteatose hepática irá avançar para uma condição mais grave da doença (Younossi et al., 2016). Esta patologia começou a ser um problema relevante em saúde pública devido à etiologia e patogênese não serem totalmente compreendidas, ao aumento significativo na prevalência e ao impacto significativo na sua progressão no nível de disfunção hepática e doenças associadas (Mitchel & Lavine, 2014).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DHGNA incluem obesidade, síndrome metabólica (SM), resistência à insulina (RI) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Byrne, 2015). No entanto, esta condição também pode estar relacionada ao uso de

medicamentos, esteróides anabolizantes, toxinas ambientais e outras doenças, como apnéia do sono, hipertireoidismo, e síndrome do ovário policístico (Cotrim et al., 2016).

A fisiopatologia da DHGNA compreende uma complexa interação entre múltiplos fatores, como lipotoxicidade mediada por estresse oxidativo, adipocinas pró-inflamatórias e disfunção mitocondrial que agem paralelamente à predisposição genética para avançar a doença. Além disso, a ingestão de carboidratos e a RI podem inibir a redução de espécies reativas de oxigênio e representam potenciais impactos adicionais em um indivíduo suscetível (Rolo, Teodoro & Palmeira, 2012).

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo e complexo que contribui para a patogênese da DHGNA, modulando a sensibilidade à insulina através da secreção de adipocitocinas. O tecido adiposo visceral é densamente infiltrado com macrófagos que, além de promoverem a inflamação e estimularem a secreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e Interleucina-6 (IL-6), inibem a sensibilidade à insulina dos adipócitos, desencadeando vias inflamatórias que podem resultar em lesão hepática. Por outro lado, a adiponectina, um hormônio proteico com propriedades antiinflamatórias produzido pelos adipócitos, atua no controle da cascata inflamatória no tecido adiposo visceral, conduzindo a uma melhora no metabolismo lipídico e à inflamação reduzida (Hardy et al., 2016).

A obesidade e RI podem resultar em um elevado fluxo de ácidos graxos livres (AGL) induzidos por desregulação da lipogênese *de novo* (LDN), lipólise da gordura visceral e gordura dietética. O aumento do fluxo de AGL no fígado leva ao excesso de deposição de gordura nos hepatócitos com uma grande carga metabólica e promove lipotoxicidade nos hepatócitos e estresse oxidativo (Yang et al., 2010).

O consumo de carboidratos também pode estimular a lipogênese hepática, convertendo o excesso de glicose em ácidos graxos. Em condições normais, a insulina transporta a glicose para dentro da célula para ser armazenada como glicogênio (Chang, Chiang & Saltiel, 2004). A DHGNA ocorre quando a sinalização de insulina prejudicada resulta em hiperinsulinemia compensatória. Nessa situação, a absorção de glicose diminui no músculo esquelético, fornecendo substrato adicional para LDN. A hiperinsulinemia também diminui a síntese de glicogênio, aumenta a captação de AGL pelos hepatócitos, altera o transporte de triglicerídeos e inibe a  $\beta$ -oxidação (Hardy et al., 2016; Martín-Domínguez et al., 2013).

O estilo de vida sedentário também pode contribuir para o desenvolvimento da DHGNA. Em contrapartida, o aumento de exercícios aeróbicos e de resistência reduz a

quantidade de gordura no fígado. Os benefícios dos exercícios parecem depender substancialmente da perda de peso (Bacchi et al., 2013), embora estudos de curta duração mostrassem que houve melhora da esteatose sem a redução substancial de peso corporal (Lomonaco et al., 2013).

Testes clínicos, bioquímicos e ultrassonografia abdominal são importantes para o diagnóstico diferencial da DHGNA e de outras condições como hepatite viral, doença hepática alcoólica, hepatite induzida por drogas, hepatite autoimune e Doença de Wilson. No entanto, em muitos casos, a biópsia hepática e análises histológicas são necessárias. No diagnóstico da DHGNA, a ultrassonografia computadorizada, tomografia computadorizada, ressonância magnética e espectroscopia de ressonância magnética podem ajudar na avaliação da esteatose, embora estes testes não possam distinguir a esteatose da esteato-hepatite (Cotrim et al., 2016).

Devido aos vários mecanismos que contribui para o desenvolvimento da DHGNA, o primeiro passo no tratamento seria a modificação do estilo de vida com dieta e atividade física, porém outros agentes farmacológicos promissores estão surgindo (Golabi, Bush & Younossi, 2017). Segundo Charlton (2004), sem uma terapia segura e eficaz para a DHGNA, a insuficiência hepática resultante dessa doença irá ultrapassar a hepatite C como a indicação mais comum de transplante de fígado entre 2015 e 2030.

Os suplementos alimentares que proporcionam benefícios à saúde, além dos valores nutricionais básicos, são denominados nutracêuticos, os quais incluem especiarias, ervas, óleos essenciais, ácidos graxos insaturados e alguns compostos naturais derivados de extratos vegetais (Rochlani et al., 2017). Esses nutracêuticos geralmente possuem altas taxas de fitoquímicos e/ou ácidos graxos mono/poliinsaturados, antioxidantes, fibras e minerais, que estão relacionados a efeitos protetores conectados a uma dieta saudável (Bahadoran et al., 2013)

Nos últimos anos, os efeitos dos nutracêuticos na DHGNA têm recebido atenção crescente e vários tipos destes foram sugeridos como agentes para o tratamento da doença. Para alguns deles, foram realizados vários ensaios clínicos que destacaram uma melhora nos testes de função hepática e uma possível influência positiva na histologia do fígado (Ben et al., 2016).

Diante o exposto, o entendimento do papel dos nutracêuticos, que modulam a lipogênese, a oxidação lipídica e a peroxidação, representa um atrativo terapêutico para pacientes que sofrem de DHGNA. Portanto, esta revisão teve como objetivo investigar os efeitos dos compostos bioativos dos alimentos no tratamento da DHGNA.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa, que segundo Mendes, Silveira & Galvão (2008), consiste na construção de uma análise ampla da literatura através da busca por artigos relevantes a partir de um tema ou questão delimitada, de maneira sistemática ou ordenada, contribuindo para a melhoria da prática clínica através de discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como reflexões sobre lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos.

Segundo a literatura específica, é necessário percorrer seis etapas, sendo elas:

1. Identificação do tema e seleção da hipótese ou pergunta norteadora;
2. Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos;
3. Definição de informações a serem extraídas dos estudos selecionados (categorização dos estudos);
4. Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa;
5. Interpretação dos resultados;
6. Apresentação da revisão.

Para o levantamento bibliográfico, optou-se pela busca de artigos nas bases de dados PubMed da *National Library of Medicine*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO).

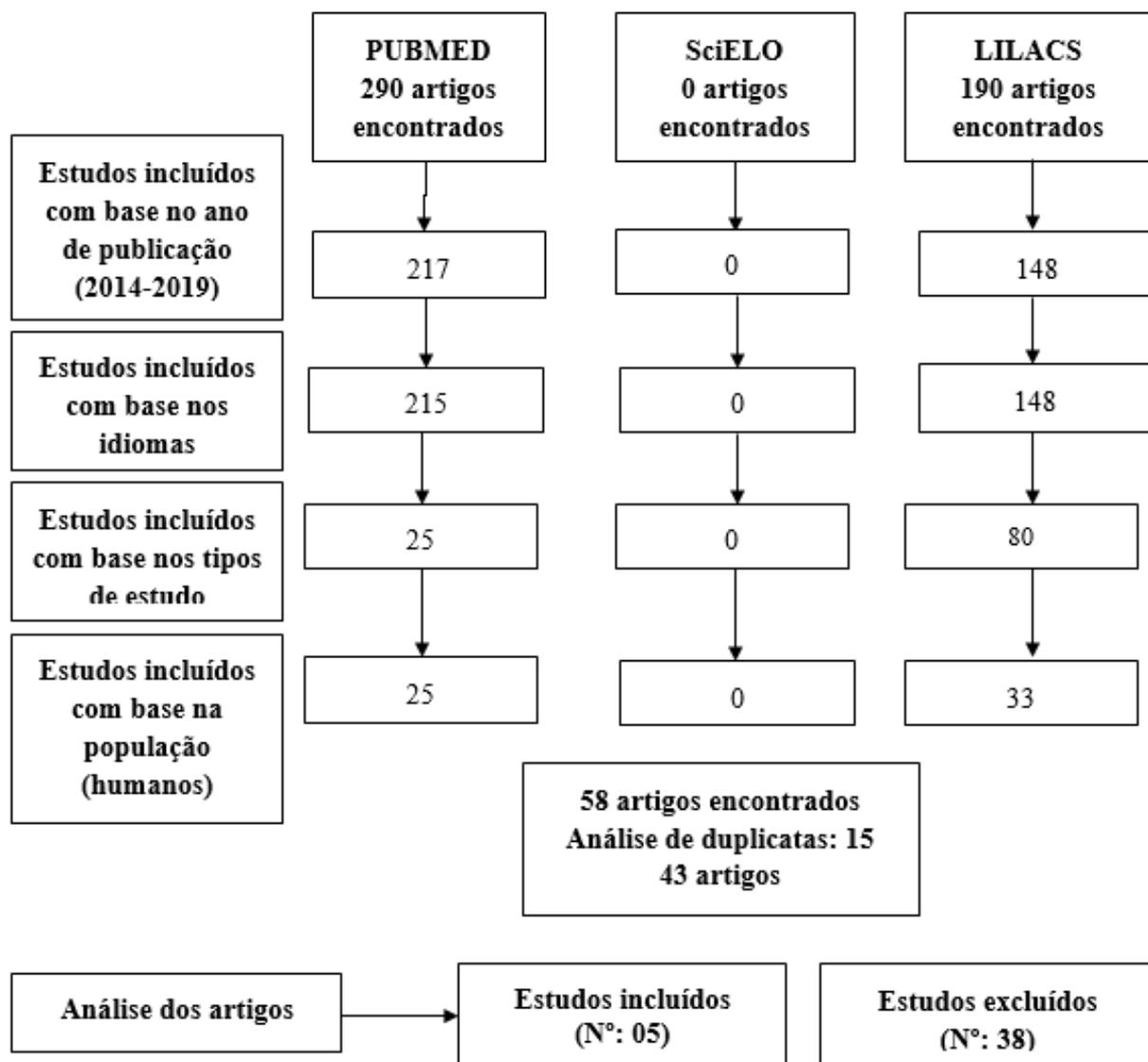
Os descritores empregados enquadram-se nos Descritores em Ciências de Saúde (DeCS). Utilizou-se o modo de pesquisa avançada com os seguintes descritores: “Doença hepática gordurosa não alcoólica”, “Nutracêuticos”, “Dieta”. Foram incluídos estudos do tipo ensaio clínico randomizado, com aspecto clínico terapêutico, realizados com humanos, publicados em português, inglês ou espanhol no período de 2014 a 2019, que estivessem disponíveis na íntegra e que retratassem a temática.

Todos os estudos identificados por meio da estratégia de busca foram inicialmente avaliados por meio da análise dos títulos e resumos. Nos casos em que os títulos e os resumos não se mostraram suficientes para definir a seleção inicial, procedeu-se à leitura na íntegra da publicação.

### 3. Resultados e Discussão

A busca realizada nas bases de dados resultou em uma triagem de 480 artigos. No entanto, após a análise do ano de publicação, idioma, população, se era estudos clínicos e se o resumo estava completo, foram selecionados apenas 5 artigos para a análise, conforme a Figura 1.

**Figura 1:** Fluxograma do resultado de busca da pesquisa.



Fonte: Autores.

**Tabela 1:** Síntese dos artigos selecionados para revisão integrativa.

Autor e ano	País de Origem	Composto Bioativo Estudado	Número e População da Pesquisa	Objetivo do Estudo	Metodologia do Estudo	Principais Resultados Encontrados
FAGHIHZADEH <i>et al.</i> (2015)	Irã	Resveratrol	50 pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) de ambos os sexos, diagnosticados com DHGA por ultrassonografia.	Avaliar os efeitos da suplementação de resveratrol em enzimas hepáticas, índices inflamatórios, elasticidade hepática e ecogenicidade em pacientes com DHGNA.	Os pacientes foram randomizados em dois grupos. Um grupo recebeu uma cápsula contendo 500mg de transresveratrol. O outro grupo recebeu a mesma quantidade de TCM como placebo, uma vez por dia, durante 12 semanas. Ambos os grupos foram submetidos a mudanças no estilo de vida. Avaliaram-se medidas antropométricas, ingestão alimentar, enzimas hepáticas séricas e marcadores inflamatórios, além do nível de fibrose hepática.	Em ambos os grupos, as medidas antropométricas, enzimas hepáticas e o grau de fibrose apresentaram melhora significativa. A suplementação de resveratrol foi associada a redução significativa de ALT, fator nuclear kB, citoqueratina-18 e do nível de esteatose hepática quando comparado ao grupo placebo. A suplementação com 500mg de resveratrol associada a mudanças no estilo de vida durante 12 semanas mostrou ser mais eficaz do que a adoção de mudança no estilo de vida de maneira isolada.

Fonte: Autores.

<b>Autor e ano</b>	<b>País de Origem</b>	<b>Composto Bioativo Estudado</b>	<b>Número e População da Pesquisa</b>	<b>Objetivo do Estudo</b>	<b>Metodologia do Estudo</b>	<b>Principais Resultados Encontrados</b>
LI <i>et al.</i> (2015)	China	EPA e DHA	78 pacientes com DHGNA.	Examinar se a terapia com AGPI é benéfica na melhora da DHGNA.	Os participantes foram randomizados em dois grupos. O grupo 1 recebeu solução salina normal e o grupo 2 recebeu 50ml de AGPI com proporção de 1:1 de EPA e DHA na dieta diária. Ambos os grupos foram submetidos à modificação no estilo de vida. Avaliou-se perfil lipídico, níveis séricos de enzimas hepáticas, bilirrubina total e direta, glicemia em jejum e PCR. Período de intervenção: 6 meses.	A função hepática foi significativamente melhorada no grupo que recebeu AGPI em comparação ao grupo placebo, conforme indicado pela redução significativa dos níveis de ALT e AST. Além disso, houve uma melhora significativa dos níveis de TG, colesterol total e PCR no grupo que recebeu a suplementação quando comparado ao grupo placebo.

Fonte: Autores.

Autor e ano	País de Origem	Composto Bioativo Estudado	Número e População da Pesquisa	Objetivo do Estudo	Metodologia do Estudo	Principais Resultados Encontrados
SPAHIS <i>et al.</i> (2018)	Canadá	Ômega 3	20 indivíduos do sexo masculino (8-18 anos) com diagnóstico de DHGNA.	Avaliar a eficácia e segurança do tratamento com ômega 3.	Os participantes foram classificados em um grupo com gordura no fígado moderada e um grupo com gordura no fígado grave, de acordo com os níveis de transaminases, ressonância magnética, ultrassonografia, índice de atividade da doença e índice de gordura no fígado.  A dose considerada para este estudo foi de 2 g de óleo de peixe/dia durante 6 meses. As seguintes variáveis foram avaliadas: IMC, ALT, AST, GGT, glicemia em jejum, insulina em jejum, HOMA-IR, TG, colesterol total, HDL, LDL, Apo AI, Apo B, Apo C2, Apo C3.	Para avaliar os efeitos da suplementação de ômega 3, considerou-se apenas o grupo que apresentou um maior grau de severidade da doença.  A suplementação de ômega 3 por 6 meses resultou em um aumento significativo nas concentrações séricas de EPA e DHA, juntamente com uma atenuação da esteatose hepática, refletida pela redução do índice de gordura no fígado, ALT e da relação ALT/AST. Observou-se melhora no perfil lipídico, reduzindo, dessa forma, os marcadores metabólicos e o estresse oxidativo, aumentando a concentração de adiponectina.

Fonte: Autores.

Autor e ano	País de Origem	Composto Bioativo Estudado	Número e População da Pesquisa	Objetivo do Estudo	Metodologia do Estudo	Principais Resultados Encontrados
NOGUEIRA <i>et al.</i> (2016)	Brasil	Ômega 3	50 pacientes adultos (18-75 anos), de ambos os sexos com diagnóstico de DHGNA comprovado através de biópsia.	Avaliar os efeitos da suplementação de ômega 3 proveniente da linhaça e óleo de peixe em pacientes com DHGNA comprovada por biópsia.	Os pacientes receberam três cápsulas diariamente, cada uma contendo 0,315g de ômega 3 (64% ALA, 16% EPA e 21% DHA, grupo ômega 3, n = 27) ou 2ml de óleo mineral (grupo placebo, n = 23). A intervenção foi implementada por 6 meses contínuos e, no final, os pacientes foram readmitidos para uma nova biópsia hepática. Os níveis plasmáticos de ômega 3 foram avaliados como marcadores da ingestão no início e no final do estudo. Os objetivos secundários incluíram alterações no perfil lipídico, inflamação e função hepática no início do estudo e após 3 e 6 meses de tratamento.	Após a intervenção, os níveis plasmáticos de ALA e EPA aumentaram grupo ômega 3. No entanto, no grupo placebo, também foi observado um aumento de EPA e DHA, sugerindo a ingestão fora do protocolo. A melhoria/estabilização do escore de atividade da DHGNA foi correlacionada com o aumento do ALA no grupo ômega 3 e com o aumento do EPA e DHA no grupo placebo. Os níveis séricos de TG foram reduzidos após 3 meses no grupo ômega 3 em comparação com os valores basais. Não houve alterações significativas dos níveis séricos de aminotransferase, perfil lipídico, glicemia em jejum, parâmetros antropométricos ou dos níveis plasmáticos de IL-6.

Fonte: Autores.

Autor e ano	País de Origem	Composto Bioativo Estudado	Número e População da Pesquisa	Objetivo do Estudo	Metodologia do Estudo	Principais Resultados Encontrados
PANAHI <i>et al.</i> (2017)	Irã	Curcumina	87 pacientes, adultos, ambos os sexos, diagnosticados com DHGNA por ultrassonografia hepática	Avaliar a eficácia e segurança da suplementação com curcuminafitosômica em indivíduos com DHGNA.	Os pacientes foram aleatoriamente designados para o grupo curcumina (forma fitossômica; 1000mg/dia dividido em duas doses) (n = 44) ou para o grupo placebo (n = 43) durante 8 semanas. Todos os pacientes receberam orientação para mudanças no estilo de vida antes do início do tratamento. Medidas antropométricas, enzimas hepáticas e ultrassonografia hepática foram avaliadas no início e após 8 semanas de acompanhamento.	A suplementação com curcumina foi associada a uma redução significativa do IMC e CC no grupo curcumina. Os achados ultrassonográficos foram melhores em 75% dos indivíduos do grupo curcumina, enquanto a taxa de melhoria no grupo placebo foi de 4,7%. Os níveis séricos de ALT e AST foram reduzidos no grupo curcumina no final do estudo, mas elevado no grupo controle. A suplementação de curcuminaa curto prazo foi segura e bem tolerada durante o período de intervenção, além de ter apresentado melhoras nos níveis de gordura hepática e transaminases em pacientes com DHGNA.
Fonte: Autores.						

### 3.1 Compostos Bioativos

#### 3.1.1 Curcumina

Alguns estudos em humanos mostraram que a curcumina, um pigmento amarelo-alaranjado extraído do famoso tempero açafrão, possui uma estrutura polifenólica denominada curcuminóide com atividades antioxidante e antiinflamatória (Panahi et al., 2014; Panahi et al., 2016; Panahi et al., 2016).

Panahi et al. (2017) avaliaram a eficácia e segurança da suplementação com curcumina fitossômica em indivíduos com DHGNA e seus efeitos sob medidas antropométricas e enzimas hepáticas. A suplementação com curcumina foi segura e bem tolerada durante o curso do estudo, além de ter demonstrado, em curto prazo, melhora nos níveis de gordura hepática e transaminases nos pacientes avaliados.

Outro estudo feito por Rahmani et al. (2016) teve como objetivo investigar os efeitos da curcumina no conteúdo de gordura hepática, assim como nos parâmetros bioquímicos e antropométricos de pacientes com DHGNA. Os participantes foram aleatoriamente designados a receberem uma formulação de curcumina em dispersão amorfa (500 mg/dia equivalente a 70 mg de curcumina) ou placebo combinado por um período de 8 semanas. O teor de gordura hepática (avaliado através de ultrassonografia), o perfil glicêmico e lipídico, os níveis de transaminases e índices antropométricos foram avaliados no início e no final do período de acompanhamento.

Em comparação ao grupo placebo, a curcumina foi associada a uma redução significativa do teor de gordura no fígado (melhora de 78,9% no grupo que recebeu curcumina *versus* 27,5% no grupo placebo). Houve também reduções significativas no IMC e nos níveis séricos de colesterol total, LDL-c, triglicerídeos, AST e ALT, glicose e hemoglobina glicada em comparação ao grupo placebo (Rahmaniet al. 2016).

Vários estudos indicaram benefícios potenciais da curcumina na prevenção e no tratamento da obesidade, DM e SM (Aggarwal, 2010). Foi demonstrado que a suplementação de curcumina reduz os níveis de aminotransferases e melhorar a esteatose e a inflamação nos tecidos hepáticos (Ramirez-Tortosa et al., 2009). Ainda, a curcumina diminui significativamente os níveis séricos de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, citocinas pró-inflamatórias envolvidas na “teoria dos dois *hits*” da patogênese da DHGNA (Day & James, 1998).

Os mecanismos subjacentes a esses efeitos hepatoprotetores da curcumina estão relacionados à capacidade desse composto de inibir o estresse oxidativo e o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), pois ambos possuem papel causador de prejuízo ao fígado (Rivera-Espinoza & Muriel, 2009). Outra possibilidade de mecanismo de ação pode envolver a ativação do receptor  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) ativado por proliferador de perioxossoma, que pode melhorar a sensibilidade à insulina (Tang, Zheng & Chen, 2009).

Além disso, o potente efeito antioxidante da curcumina na redução da peroxidação lipídica e estresse oxidativo em diferentes tecidos, incluindo o fígado, já foi descrito anteriormente (Nanji et al., 1999). Esses efeitos antioxidantes da curcumina podem ser explicados pelo efeito modulador da capacidade quelante do metal na expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase (Nabavi et al., 2012; Nabavi et al., 2014).

### **3.1.2 Resveratrol**

O resveratrol é um composto fenólico da classe dos polifenóis não flavonoides, encontrado naturalmente em oleaginosas, frutas vermelhas, chocolate amargo e na pele da uva. Este composto exibe muitos efeitos benéficos, atuando na prevenção de doenças cardiovasculares, câncer, além de possuir efeito neuroprotetor e participar da manutenção da homeostase, retardamento do envelhecimento e diminuição da inflamação (Latruffe, Lançon & Frazzi, 2015).

Os resultados encontrados por Faghihzadeh et al. (2015) mostraram que a suplementação com 500 mg/d de resveratrol, além da modificação do estilo de vida, não apresentou benefícios nas medidas antropométricas, nos marcadores de RI, no perfil lipídico e nem na pressão arterial dos pacientes com DHGNA; no entanto, a suplementação reduziu a ALT sérica e a esteatose hepática significativamente mais do que a modificação no estilo de vida de maneira isolada. Não foram encontrados efeitos benéficos da suplementação de resveratrol no perfil lipídico desses pacientes, e a relação LDL:HDL aumentou significativamente nos dois grupos, o que pode ter acontecido devido a redução da atividade física.

Bo et al. (2013) relataram que 500 mg/dia de resveratrol durante 30 dias em fumantes adultos saudáveis, reduziu as concentrações de triglicerídeos sem efeito sob a concentração de colesterol. Foi observada uma redução de triglicerídeos em outro estudo com 150 mg/dia de resveratrol durante o mesmo período (Timmers et al., 2011). Poulsen et al. (2013) também

não observaram mudanças no colesterol total, HDL, LDL ou triglicérides durante o período de intervenção de 4 semanas. Os lipídeos plasmáticos não se alteraram com a suplementação de resveratrol durante 12 semanas (75 mg/dia) em não obesos e mulheres pós-menopausa com tolerância normal à glicose (Yoshino et al., 2012). Além disso, mudanças não significativas no HDL e LDL, e a melhora no colesterol total foram observadas após 3 meses de consumo de 250 mg/dia de resveratrol em pacientes com diabetes tipo 2 (Bhatt et al., 2012).

Heebøllet al. (2016) realizou outro estudo em pacientes com sobrepeso e diagnóstico histológico de DHGNA, no qual foi utilizada 500 mg de resveratrol durante seis meses. Nesse período, os seguintes parâmetros foram avaliados: enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina), marcadores de gravidade e inflamação histológica (TNF- $\alpha$  e CD163), o conteúdo lipídico intra-hepático e histologia, antropometria e perfil lipídico. A ALT foi significativamente reduzida no grupo resveratrol e no grupo placebo (104 U/I para 74 U/I,  $p = 0,049$ ; 86 U/I para 72 U/I,  $p = 0,054$ , respectivamente), porém não houve diferença significativa entre os grupos ( $p = 0.514$ ). Padrões semelhantes foram observados para AST e GGT, enquanto a fosfatase alcalina apresentou-se elevada no grupo resveratrol nos primeiros dois meses de tratamento. Não foram encontradas mudanças significativas relacionadas ao TNF- $\alpha$  e CD163, porém o grupo resveratrol mostrou redução significativa de 3,8% do conteúdo lipídico intra-hepático ( $p = 0,026$ ). Da mesma forma, o grupo placebo também obteve uma pequena redução desse parâmetro e o tratamento com resveratrol não foi superior ao placebo ( $p = 0,38$ ). Além disso, as mudanças histológicas não diferiram entre os grupos em relação à esteatose, inflamação ou fibrose. Sobre as características antropométricas e do perfil lipídico, não foram encontradas diferenças na mudança de peso, IMC, relação cintura-quadril, glicemia de jejum, insulina, índice HOMA, TG, HDL ou LDL.

Chen et al. (2015) observou que o consumo de 600 mg/dia de resveratrol durante três meses por pacientes com DHGNA, influenciou na redução de RI, glicose e colesterol, LDL-c e enzimas hepáticas como ALT e AST. Além disso, este composto reduziu o TNF- $\alpha$  com um aumento dos níveis de adiponectina, que são importantes citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, respectivamente. Fragmentos de citoqueratina 18 (CK18), uma proteína encontrada no fígado que está envolvida na apoptose e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF-21), um importante biomarcador para diagnóstico da DHGNA, foram aumentados nesses indivíduos. No entanto, após a suplementação de resveratrol, a concentração dessas proteínas reduziu consideravelmente. Portanto, os efeitos benéficos do resveratrol podem estar relacionados à capacidade desse composto em melhorar a resistência à insulina, modular

o processo de apoptose hepatocelular e retardar o processo de desenvolvimento da DHGNA, além de possuir propriedades antiinflamatórias.

Os resultados encontrados por Chen et al. (2015) estão em conflito com os de Charchay et al. (2014), cujo estudo não encontrou melhorias significativas em nenhuma característica da DHGNA. Os participantes do estudo acima mencionado eram 10 homens com sobrepeso ou obesos diagnosticados com DHGNA, enquanto no estudo de Chen et al. os sujeitos eram 20 homens e 8 mulheres com DHGNA. Nos estudos de Charchay, os pacientes usaram 3000 mg/dia de resveratrol e a duração da intervenção foi de 8 semanas, enquanto Chen utilizou uma dose de 600 mg/dia por 3 meses. Portanto, os diferentes achados desses dois estudos também podem estar relacionados às diferenças no tamanho da amostra, duração da intervenção, e características básicas dos participantes. Além disso, outros estudos usando 10 mg/dia, 150 mg/dia, 250 mg/dia ou 1g/dia de resveratrol tiveram efeitos positivos no controle da glicose e sensibilidade à insulina (Timmers et al., 2011; Liu et al., 2014).

Devido às propriedades antiinflamatórias do resveratrol, pressupõe-se que a suplementação com esse composto possa ser eficaz no tratamento da DHGNA e no retardo da sua progressão. Estudos realizados anteriormente em animais mostraram que o resveratrol protege o fígado contra esteatose e fibrose através da ativação do Sirt 1, levando a inibição de NF- $\kappa$ B e de TNF- $\alpha$  (Li et al., 2014; Choi et al., 2014) porém, mais estudos precisam ser realizados em humanos para que os mecanismos de ação desse nutriente seja compreendido com maior clareza.

### **3.1.3 Ácidos Graxos Omega-3**

A exposição aos ácidos graxos livres (AGL) inicia a cascata de inflamação e a infiltração de células imunológicas, levando à inflamação nos tecidos metabólicos. O tecido adiposo, sob condições normais, é capaz de armazenar efetivamente AGL. No entanto, no quadro de obesidade, a capacidade de armazenamento do tecido adiposo é excedida e os AGL se acumulam nos tecidos metabólicos, músculo esquelético, fígado e pâncreas, causando lipotoxicidade (Van Herpen & Schrauwen-Hinderling, 2008).

Os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI)  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 são essenciais e não podem ser sintetizados pelo corpo humano. Ambos são metabolizados em ácidos graxos de cadeia longa contendo 20 a 22 átomos de carbono. O  $\omega$ -6 é metabolizado em ácido araquidônico e o  $\omega$ -3 em ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA). Por serem

metabolicamente e funcionalmente distintos, e por muitas vezes terem efeitos fisiológicos opostos, a manutenção da ingestão adequada é importante (Simopoulos, 2008).

Os eicosanoides derivados dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-6, como a prostaglandina de série-2 e leucotrieno de série-4, sintetizados a partir do ácido araquidônico, são os mediadores mais poderosos de trombose e inflamação do que os produtos similares derivados do ômega-3, tais como prostaglandina de série-3 e leucotrieno série-5, que são sintetizados a partir do EPA. Além disso, uma relação  $\omega$ -3: $\omega$ -6 desequilibrada a favor do  $\omega$ -6, é altamente pró-trombótica e pró-inflamatória, podendo contribuir no desenvolvimento de aterosclerose, obesidade, diabetes e DHGNA (Mckenney & Sica, 2007).

Li et al. (2015) mostraram que em 6 meses de terapia com AGPI, os parâmetros laboratoriais da função hepática e as alterações histológicas dos tecidos hepáticos foram melhorados significativamente, sugerindo fortemente que os AGPI podem ser um candidato potencialmente promissor no tratamento da DHGNA. Alguns mecanismos subjacentes associados aos benefícios dos AGPI podem ter sido responsáveis por essas descobertas dos autores. Como mencionado anteriormente, a dislipidemia desempenha um papel importante no desenvolvimento da DHGNA. Embora os AGPI sejam capazes de melhorar os distúrbios lipídicos, os dados do estudo citado também revelaram que, com seis meses de terapia com AGPI, os níveis séricos de triglicerídeos e colesterol total foram significativamente reduzidos em comparação ao grupo controle. O grau de esteatose hepática também foi reduzido, o que sugere diretamente que o acúmulo de lipídeos nos tecidos hepáticos poderia ter melhorado com a terapia de AGPI. Além disso, o processo de desenvolvimento da doença também é caracterizado por inflamação e oxidação hepática. Li et al. (2015) também mostrou que, após 6 meses de terapia com AGPI, os níveis séricos de PCR e malondialdeído (MDA) foram reduzidos em comparação ao grupo controle. Parâmetros histológicos, como o grau necroinflamatório, também foram melhorados, o que também confirmou a ideia de que a terapia com AGPI é benéfica para melhorar a inflamação hepática nesses pacientes. Ao inibir o acúmulo de lipídeos e melhorar a inflamação, os AGPI compensam a fibrose hepática, conforme sugerido pelo declínio dos níveis séricos de colágeno tipo IV e P-III-P. A avaliação histológica reforçou ainda mais o fato de que a terapia com AGPI foi benéfica na melhora da fibrose hepática.

Nogueira et al. (2016) observaram que a suplementação durante 6 meses com AGPI derivado da linhaça e do óleo de peixe aumentou a concentração plasmática de ALA e EPA em pacientes com DHGNA. Entretanto, também foram observados aumentos plasmáticos de EPA e DHA no grupo placebo. Esse achado é uma sugestão para a ingestão da suplementação

fora do protocolo, pois ambos os grupos receberam a mesma ingestão de AGPI, o que pôs em risco a determinação direta de possíveis benefícios histológicos no grupo  $\omega$ -3. Os autores não encontraram significância estatística para vários marcadores bioquímicos da função hepática e do metabolismo da glicose que foram previamente relatados após a suplementação de  $\omega$ -3 em pacientes com DHGNA.

Em um estudo piloto aberto feito com humanos, pacientes com DHGNA recebendo suplementação de EPA e DHA obtiveram redução plasmática de AST, ALT, GGT, triglicerídeos e glicemia de jejum; aumento dos níveis plasmáticos de AGPI, menores taxas na relação  $\omega$ -3: $\omega$ -6 e melhorias na ecotextura do ultrassom hepático em comparação ao grupo controle (Capanni et al., 2006). Outro ensaio clínico randomizado em pacientes com DHGNA encontrou uma diminuição da ALT sérica, triglicerídeos, TNF- $\alpha$  e HOMA-IR após suplementação com 2 g/dia de  $\omega$ -3 (Spadaro et al., 2008). Em sua meta-análise, Parker et al. (2012) encontrou benefícios nos níveis de AST ao usar  $\omega$ -3 em pacientes com DHGNA, mas a importância desse benefício desapareceu quando apenas estudos randomizados foram considerados.

Embora a suplementação de  $\omega$ -3 não tenha alterado os níveis de AST e ALT no estudo realizado por Nogueira et al. (2016), o grupo placebo mostrou melhoras nos níveis de AST e ALT. Não existe uma explicação específica para essas mudanças, porque o componente placebo (óleo mineral) não é absorvido no intestino para provocar efeitos sistêmicos e a dose estudada não apresentou nenhum efeito colateral. É possível que pacientes adultos com DHGNA tenham níveis heterogêneos dessas enzimas ou que, as concentrações elevadas de EPA e DHA observadas em pacientes tratados com placebo possam ter afetado os níveis de ALT e AST. Os níveis de AST foram maiores no grupo placebo do que no grupo  $\omega$ -3 no início do estudo; portanto, mudanças na AST podem ter ocorrido na mesma extensão em ambos os grupos.

Spahis et al. (2018) encontraram resultados positivos relacionados a suplementação de AGPI em crianças obesas com DHGNA. A suplementação com 2 g de  $\omega$ -3 durante seis meses melhorou o perfil lipídico, reduzindo marcadores metabólicos, de estresse oxidativo e aumentando a adiponectina. Nesse estudo, a gravidade da doença estava essencialmente relacionada a RI.

Da mesma forma que Spahis et al., Janczyk et al. (2015) também avaliou a eficácia e segurança da suplementação com ômega 3 em crianças com sobrepeso ou obesidade e DHGNA. Os pacientes tinham idade média de 11 anos e foram randomizados em um grupo que recebeu EPA e DHA (450-1300 mg/dia) e outro grupo que recebeu placebo (óleo de

girassol). Após seis meses de intervenção, 64 participantes foram avaliados e não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ômega-3 e placebo quanto à redução dos níveis de ALT, hipercogenicidade do fígado, RI ou dos níveis séricos de lipídeos. No entanto, os pacientes do grupo ômega-3 apresentaram níveis mais baixos de AST (28 U/L vs 39 U/L; P = 0.04) e GGT (26 U/L vs 35 U/L; P = 0.04), além de níveis mais altos de adiponectina. O mecanismo de ação relacionado aos benefícios da terapia com AGPI em pacientes com DHGNA pode estar relacionado à redução da liberação de citocinas inflamatórias, ativação da síntese de óxido nítrico, equilíbrio da síntese de prostaglandinas em relação às vasodilatadoras, regulação do tônus vascular pela ativação do sistema nervoso parassimpático e supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona. No entanto, a terapia com AGPI para a prevenção e retardo da DHGNA necessita de investigações futuras (Heet al., 2016; Cicero, Morbini & Borghi, 2014).

#### **4. Considerações Finais**

Os nutracêuticos possuem papéis importantes na medicina alternativa e, conseqüentemente, na saúde humana, servindo como estratégias para reduzir o início e a progressão da DHGNA, bem como suas patologias relacionadas. Os nutracêuticos citados mostraram efeitos controversos na melhora de parâmetros bioquímicos, inflamatórios e metabólicos.

A dosagem, o tempo de tratamento e novas alternativas que melhorem a biodisponibilidade desses compostos são critérios que ainda precisam ser avaliados com cautela, bem como a mudança no estilo de vida (dieta e atividade física, por exemplo), que possui papel fundamental para resultados eficazes.

Concluindo, a introdução desses nutracêuticos no tratamento da DHGNA e doenças associadas, pode ser uma medida alternativa ou adicional na terapia nutricional desses pacientes.

#### **Referências**

Aggarwal, B. (2010). Targeting Inflammation-Induced Obesity and Metabolic Diseases by Curcumin and Other Nutraceuticals. *Annual Review of Nutrition*, 30(1), 173-199.

Bacchi., et al. (2013). Both Resistance Training and Aerobic Training Reduce Hepatic Fat Content in Type 2 Diabetic Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (The RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*, 58(4), 1287-1295.

Bahadoran., et al. (2013). The association of dietary phytochemical index and cardiometabolic risk factors in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 23(1), 145-153.

Ben., et al. (2016). The role of nutraceuticals for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(1), 88-95.

Bhatt., et al. (2012). Resveratrol Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetic Obese Mice by Regulating Glucose Transporter Expression in Skeletal Muscle and Liver. *Nutrition Research*, 32(7), 537-541.

Bo., et al. (2013). Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Resveratrol in Healthy Smokers A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Current Medicinal Chemistry*, 20(10), 1323-1331.

Byrne., et al. (2015). NAFLD: A Multisystem Disease. *Journal of Hepatology*, 62(1), 47-64.

Capanni., et al. (2006). Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23(8), 1143-1151.

Charchay., et al. (2014). Resveratrol Does Not Benefit Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(12), 2092-2103.

Chang, L., Chiang, S. H., & Saltiel, A. R. (2004). Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 10(7-12), 65-71.

Charlton, M. (2004). Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2(12), 1048-1058.

Chen, S., Zhao, X., Ran, L., Wan, J., Wang, X., Qin, Y., Shu, F., Gao, Y., Yuan, L., Zhang, Q., & Mi, M. (2015). Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 47(3), 226–232.

Choi, Y. J., Suh, H. R., Yoon, Y., Lee, K. J., Kim, D. G., Kim, S., & Lee, B. H. (2014). Protective effect of resveratrol derivatives on high-fat diet induced fatty liver by activating AMP-activated protein kinase. *Archives of pharmacal research*, 37(9), 1169–1176.

Cicero, A. F., Morbini, M., & Borghi, C. (2015). Do we need 'new' omega-3 polyunsaturated fatty acids formulations?. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 16(3), 285–288.

Cotrim, H. P., Parise, E. R., Figueiredo-Mendes, C., Galizzi-Filho, J., Porta, G., & Oliveira, C. P. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. *Arquivos de gastroenterologia*, 53(2), 118–122.

Couto, O. (2019 08th May). Doença hepática gordurosa não alcoólica. [Weblog]. Retrieved 01 November 2019, from: [https://www.acoesunimedbh.com.br/sessoesclinicas/wordpress/wp-content/uploads/2019/05/Doenca-Hepatica-Gordusa-nAo-Alcoolica\\_Final-versao-29-05.pdf](https://www.acoesunimedbh.com.br/sessoesclinicas/wordpress/wp-content/uploads/2019/05/Doenca-Hepatica-Gordusa-nAo-Alcoolica_Final-versao-29-05.pdf).

Day, C. P., & James, O. F. (1998). Steatohepatitis: a tale of two "hits"?. *Gastroenterology*, 114(4), 842–845.

Faghihzadeh, F., Adibi, P., & Hekmatdoost, A. (2015). The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The British journal of nutrition*, 114(5), 796–803.

Golabi, P., Bush, H., & Younossi, Z.M. Treatment Strategies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*, 21(4), 739-753.

Hardy, T., Oakley, F., Anstee, Q. M., & Day, C. P. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. *Annual review of pathology, 11*, 451–496.

Heebøll, S., Kreuzfeldt, M., Hamilton-Dutoit, S., Kjær Poulsen, M., Stødkilde-Jørgensen, H., Møller, H. J., Jessen, N., Thorsen, K., Kristina Hellberg, Y., Bønløkke Pedersen, S., & Grønbaek, H. (2016). Placebo-controlled, randomized clinical trial: high-dose resveratrol treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Scandinavian journal of gastroenterology, 51*(4), 456–464.

Janczyk, W., Lebensztejn, D., Wierzbicka-Rucińska, A., Mazur, A., Neuhoff-Murawska, J., Matusik, P., & Socha, P. (2015). Omega-3 Fatty acids therapy in children with nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics, 166*(6), 1358–63.e633.

Latruffe, N., Lançon, A., Frazzi, R., Aires, V., Delmas, D., Michaille, J. J., Djouadi, F., Bastin, J., & Cherkaoui-Malki, M. (2015). Exploring new ways of regulation by resveratrol involving miRNAs, with emphasis on inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1348*(1), 97–106.

Li, L., Hai, J., Li, Z., Zhang, Y., Peng, H., Li, K., & Weng, X. (2014). Resveratrol modulates autophagy and NF-κB activity in a murine model for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 63*, 166–173.

Li, Y. H., Yang, L. H., Sha, K. H., Liu, T. G., Zhang, L. G., & Liu, X. X. (2015). Efficacy of poly-unsaturated fatty acid therapy on patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology, 21*(22), 7008–7013.

Liu, K., Zhou, R., Wang, B., & Mi, M. T. (2014). Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition, 99*(6), 1510–1519.

Lomonaco, R., Sunny, N. E., Bril, F., & Cusi, K. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches. *Drugs, 73*(1), 1–14.

Martín-Domínguez, V., González-Casas, R., Mendoza-Jiménez-Ridruejo, J., García-Buey, L., & Moreno-Otero, R. (2013). Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de La Sociedad Española de Patología Digestiva*, 105(7), 409–420.

McKenney, J. M., & Sica, D. (2007). Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 64(6), 595–605.

Mendes, Karina Dal Sasso, Silveira, Renata Cristina de Campos Pereira, & Galvão, Cristina Maria. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(4), 758-764.

Mitchel, E. B., & Lavine, J. E. (2014). Review article: the management of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 40(10), 1155–1170.

Nabavi, S. F., Nabavi, S. M., Abolhasani, F., Moghaddam, A. H., & Eslami, S. (2012). Cytoprotective effects of curcumin on sodium fluoride-induced intoxication in rat erythrocytes. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 88(3), 486–490.

Nabavi, S. F., Moghaddam, A. H., Eslami, S., & Nabavi, S. M. (2012). Protective effects of curcumin against sodium fluoride-induced toxicity in rat kidneys. *Biological trace element research*, 145(3), 369–374.

Nanji, A. A., Jokelainen, K., Rahemtulla, A., Miao, L., Fogt, F., Matsumoto, H., Tahan, S. R., & Su, G. L. (1999). Activation of nuclear factor kappa B and cytokine imbalance in experimental alcoholic liver disease in the rat. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 30(4), 934–943.

Nogueira, M. A., Oliveira, C. P., Ferreira Alves, V. A., Stefano, J. T., Rodrigues, L. S., Torrinhas, R. S., Cogliati, B., Barbeiro, H., Carrilho, F. J., & Waitzberg, D. L. (2016). Omega-3 polyunsaturated fatty acids in treating non-alcoholic steatohepatitis: A randomized,

double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 35(3), 578–586.

Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Soflaei, S. S., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2016). Effects of supplementation with curcumin on serum adipokine concentrations: A randomized controlled trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 32(10), 1116–1122.

Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Simental-Mendía, L. E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 82, 578–582.

Panahi, Y., Kianpour, P., Mohtashami, R., Jafari, R., Simental-Mendía, L. E., & Sahebkar, A. (2017). Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drug research*, 67(4), 244–251.

Panahi, Y., Khalili, N., Hosseini, M. S., Abbasinazari, M., & Sahebkar, A. (2014). Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids-piperine combination in patients with metabolic syndrome: results of a randomized controlled trial. *Complementary therapies in medicine*, 22(5), 851–857.

Parker, H. M., Johnson, N. A., Burdon, C. A., Cohn, J. S., O'Connor, H. T., & George, J. (2012). Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*, 56(4), 944–951.

Poulsen, M. M., Vestergaard, P. F., Clasen, B. F., Radko, Y., Christensen, L. P., Stødkilde-Jørgensen, H., Møller, N., Jessen, N., Pedersen, S. B., & Jørgensen, J. O. (2013). High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Diabetes*, 62(4), 1186–1195.

Rahmani, S., Asgary, S., Askari, G., Keshvari, M., Hatamipour, M., Feizi, A., & Sahebkar, A. (2016). Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial. *Phytotherapy research: PTR*, 30(9), 1540–1548.

Ramirez-Tortosa, M. C., Ramirez-Tortosa, C. L., Mesa, M. D., Granados, S., Gil, A., & Quiles, J. L. (2009). Curcumin ameliorates rabbits' steatohepatitis via respiratory chain, oxidative stress, and TNF-alpha. *Free radical biology & medicine*, 47(7), 924–931.

Rivera-Espinoza, Y., & Muriel, P. (2009). Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 29(10), 1457–1466.

Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S., & Mehta, J. L. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 11(8), 215–225.

Rolo, A. P., Teodoro, J. S., & Palmeira, C. M. (2012). Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free radical biology & medicine*, 52(1), 59–69.

Simopoulos A. P. (2008). The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 233(6), 674–688.

Spadaro, L., Magliocco, O., Spampinato, D., Piro, S., Oliveri, C., Alagona, C., Papa, G., Rabuazzo, A. M., & Purrello, F. (2008). Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 40(3), 194–199.

Spahis, S., Alvarez, F., Ahmed, N., Dubois, J., Jalbout, R., Paganelli, M., Grzywacz, K., Delvin, E., Peretti, N., & Levy, E. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease severity and metabolic complications in obese children: impact of omega-3 fatty acids. *The Journal of nutritional biochemistry*, 58, 28–36.

Tang, Y., Zheng, S., & Chen, A. (2009). Curcumin eliminates leptin's effects on hepatic stellate cell activation via interrupting leptin signaling. *Endocrinology*, *150*(7), 3011–3020.

Timmers, S., & Schrauwen-hinderling, V. (2011). Calorie Restriction-like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans. *Cell Metabolism*, *14*(5), 612-622.

Van Herpen, N., & Schrauwen-hinderling, V. (2008). Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiology & Behavior*, *94*(2), 231-241.

Yang, L., Li, P., Fu, S., Calay, E. S., & Hotamisligil, G. S. (2010). Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metabolism*, *11*(6), 467–478.

Yoshino, J., Conte, C., Fontana, L., Mittendorfer, B., Imai, S., Schechtman, K. B., Gu, C., Kunz, I., Rossi Fanelli, F., Patterson, B. W., & Klein, S. (2012). Resveratrol supplementation does not improve metabolic function in non-obese women with normal glucose tolerance. *Cell Metabolism*, *16*(5), 658–664.

Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *64*(1), 73–84.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Ariclécio Cunha de Oliveira – 35%

Karla Katherine Gomes Viana – 35%

Ana Thaís Alves Lima – 10%

Sara Idelbrando da Silva Martinho – 10%

Danielly Ramalho de Oliveira – 10%