
**FITOQUÍMICOS NO TRATAMENTO DA ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO
ALCOÓLICA**

**PHYTOCHEMICALS IN THE TREATMENT OF NON ALCOHOLIC HEPATIC
STEATOSIS**

Raíssa Ferreira do Prado Pimenta¹
Loriane Rodrigues de Lima Costa²
Carla Regina Pires³

RESUMO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada como a patologia hepática mais comum em países industrializados, sua prevalência aumenta conforme aumentam a de Diabetes e Obesidade, tornando-se um problema de saúde pública. Portanto, o objetivo desse trabalho é elucidar a etiopatogenia da DHGNA e analisar os efeitos metabólicos de alguns fitoquímicos presente em alimentos, que poderão auxiliar no tratamento da patologia. Para isso o presente artigo trata-se de uma revisão bibliográfica pesquisada em livros e nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde, Scielo e artigos publicados em Revistas de Saúde. Dos 105 artigos científicos pesquisados, sendo de línguas inglesa e portuguesa, foram selecionados 37 para a revisão, datados em um período entre 2008 à 2018 e, para analisar a ação dos fitoquímicos, foram priorizados ensaios clínicos, randomizados e caso-controle. A teoria por trás da fisiopatologia da DHGNA envolve distúrbios no metabolismo lipídico, estresse oxidativo e processo inflamatório. Deste modo, os fitoquímicos com suas ações anti-inflamatórias, antioxidantes e hepatoprotetores demonstram impacto positivo no tratamento da doença.

51

Palavras-chave: Esteatose hepática não alcoólica. Fitoquímicos. Antioxidantes. Hepatoprotetores.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized as the most common liver pathology in industrialized countries, its prevalence increases as diabetes and obesity increase, becoming a public health problem. Therefore, the objective of this work is to elucidate the etiopathogenesis of NAFLD and analyze the metabolic effects of some phytochemicals present in foods, which may help in the treatment of the pathology. For this purpose, this article is a bibliographic review researched in books and databases Pubmed, Virtual Health

¹ Discente do 4º ano do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia – UniFil. E-mail: raissafprado_10@hotmail.com

² Docente do departamento de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia – UniFil. E-mail: lorianelima@yahoo.com.br

³ Docente do departamento de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia – UniFil. E-mail: carlareginapires@hotmail.com

Library, Scielo and articles published in Health Journals. Of the 105 scientific articles surveyed, being from English and Portuguese, 37 were selected for the review, dated in a period between 2008 and 2018 and, to analyze the action of phytochemicals, clinical trials, randomized and case-control were prioritized. The theory behind the pathophysiology of NAFLD involves disorders in lipid metabolism, oxidative stress and inflammatory process. Thus, phytochemicals with their anti-inflammatory, antioxidant and hepatoprotective actions demonstrate a positive impact on the treatment of the disease.

Keywords: Fatty Liver Disease. Phytochemicals. Antioxidants. Hepatoprotective.

INTRODUÇÃO

Com os avanços científicos e tecnológicos globais, a industrialização e o aumento da expectativa de vida, surgem também novas doenças, sendo que, atualmente a maior prevalência são de Doenças Crônicas Não Transmissíveis, tornando-se um problema de saúde pública. Dentre elas destaca-se a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), correspondendo a patologia hepática mais comum em países industrializados e sua prevalência aumenta conforme aumentam a de Obesidade e Diabetes Mellitus. A DHGNA está relacionada ao acúmulo de gordura nos hepatócitos na inexistência de etilismo. Esse termo inclui a Esteatose, em que ocorre a infiltração gordurosa, a Esteato Hepatite Não Alcoólica (EHNA ou NASH), uma inflamação decorrente dos lipídeos acumulados, que pode evoluir para fibrose, tornando-se uma Cirrose e por fim, progredindo para um Hepatocarcinoma (PORTELA; MELO; SAMPAIO, 2013).

A teoria utilizada atualmente para explicar a evolução da Esteatose Hepática Não Alcoólica para a NASH é a “Two Hit”, sendo o “primeiro hit” relacionado aos mecanismos que contribuem para o desenvolvimento da Esteatose como, distúrbios no metabolismo de lipídeos. (UED; WEFFORT, 2013). Deste modo, Borges (2008) relaciona essa fase com a resistência à insulina, já que ela controla o balanço entre a síntese lipídica e a exportação ou oxidação lipídica. De acordo com Miguel (2014), o “segundo hit” envolve fatores que levam a progressão para a EHNA, como a oxidação dos ácidos graxos livres acumulados, causando a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO's) e consequente manifestação de citocinas inflamatórias. Não há um tratamento específico para a DHGNA, o principal objetivo é retardar a progressão e prevenir a cirrose, logo, são necessárias mudanças no estilo de vida, com ênfase na alimentação saudável, perda de peso e prática do exercício físico (UED; WEFFORT, 2013). Como um tratamento complementar vem sendo estudado os efeitos de

compostos naturais, tais como: alimentos funcionais (frutas e vegetais) e ervas medicinais, por meio de materiais secos ou extratos que apresentam múltiplos benefícios a saúde. (BAGHERNYA et al., 2018). Estudos apontam que os principais compostos que auxiliam no tratamento da Esteatose se destacam pela ação antioxidante, anti-inflamatória e hepatoprotetora (SINGAL; JAMPANA; WEINMAN, 2011).

Diante disso, o objetivo deste trabalho é elucidar a etiopatogenia da Esteatose Hepática não alcoólica e demonstrar alguns fitoquímicos que são associados ao tratamento da patologia, além de analisar seus efeitos metabólicos para este fim.

METODOLOGIA

O seguinte trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica pesquisada em livros e nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde, Scielo, Medline, Lilacs, Bireme e artigos publicados em Revistas de Saúde. Dos 105 artigos científicos pesquisados, foram selecionados 37 para a revisão, e para relatar a eficácia dos fitoquímicos, os estudos priorizados foram ensaios clínicos, randomizados e caso controle. Esses artigos selecionados, são de língua inglesa e portuguesa, datados em um período compreendido entre 2008 à 2018 e proporcionam conhecimentos sobre a Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica e os fitoquímicos mais estudados em seu tratamento. Os termos de pesquisa utilizados foram: Esteatose Hepática Não Alcoólica, Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e fisiopatologia, Fitoquímicos e DHGNA, Chá verde, Resveratrol, Silimarina, Alho, Cúrcuma, DHGNA e Antioxidantes.

53

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

ETIOPATOGENIA

Atualmente a DHGNA expressa-se como uma das patologias hepáticas mais prevalentes no mundo, com taxas de 30-40% nos Estados Unidos e 18-25% em outros países, como o Brasil (FILHO, 2016). Primeiramente, dentro do termo DHGNA inclui-se a Esteatose Hepática não Alcoólica, marcada pelo acúmulo de lipídeos nos hepatócitos, principalmente na forma de triglicerídeos (TGL), quando este excede 5-10% do peso total do fígado, em

indivíduos que não ingerem grandes quantidades de álcool (CHAVES *et al.*, 2012). A Esteatose, pode progredir para uma condição inflamatória que é a NASH, esta pode evoluir ainda para uma fibrose levando a Cirrose ou até um Hepatocarcinoma (ALLER *et al.*, 2014).

O acúmulo de TGL característico da DHGNA, pode ser decorrente: do aumento da lipólise; alto consumo de lipídeos pela dieta; elevada lipogênese hepática; redução da oxidação de ácidos graxos e exportação reduzida da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) (LEVENE; GOLDIN, 2012).

Abreu (2013) afirma que a Esteatose pode ser classificada em duas categorias: Macrovesicular, representada por grandes gotas lipídicas acumuladas, é a forma mais comum e relaciona-se ao alcoolismo, dislipidemia, diabets mellitus, hiperalimentação e obesidade; Microvesicular, caracterizada por pequenas gotas lipídicas acumuladas e associa-se com uma disfunção hepática grave.

A fisiopatologia da DHGNA não está bem esclarecida ainda, no entanto, atualmente é utilizada a Teoria de duas hipóteses ou “Teoria Two Hit” para elucidá-la. O primeiro “hit” refere-se ao estado de resistência insulínica como responsável por promover o acúmulo de triglicerídeos no fígado. E o segundo “hit” relaciona-se a progressão da Esteatose para a Esteato-Hepatite, por intermédio de citocinas inflamatórias, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo (KITADE *et al.*, 2017).

Inúmeros estudos sugerem que a resistência à insulina, de forma isolada, está vinculada a DHGNA, pois tem ação direta no metabolismo lipídico (BAGHERNYA *et al.*, 2018). Na resistência a esse hormônio, ocorre um aumento na lipogênese e no efluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para outros tecidos, como o fígado (LEVENE; GOLDIN, 2012). Estes são submetidos à β -oxidação ou esterificação, se transformam em TGL e se acumulam nos hepatócitos. Os ácidos graxos livres (AGL) podem contribuir para ativação de vias inflamatórias e aumento do Estresse Oxidativo levando a Esteato-hepatite (DOWMAN; TOMLINSON; NEWSOME, 2010).

O Estresse Oxidativo, representa um desequilíbrio entre a quantidade de espécies reativas de oxigênio (EROS) produzida e a capacidade de defesa antioxidante do organismo. Esse mecanismo pode levar a inflamação e lipotoxicidade de ácidos graxos livres (BAGHERNYA *et al.*, 2018). Pan *et al.*, (2014); Petäjä e Yki-Järvinen (2016) ressaltam que a citocina inflamatória TNF- α e a resistência à insulina podem prejudicar a formação da VLDL, contribuindo assim, para o acúmulo de lipídeos nos hepatócitos.

Byrne e Targher, (2015) apontam que geralmente a doença é descoberta acidentalmente, durante exames de rotina, com o aumento da Aspartato Aminotransferase (AST) ou Alanina Aminotransferase (ALT), enzimas hepáticas.

FITOQUÍMICOS NO TRATAMENTO DA ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA

Até o presente momento não foi definido nenhum tratamento farmacológico ou terapia para a DHGNA. Contudo, muitos estudos vêm relatando a necessidade de mudanças no estilo de vida, reeducação alimentar, prática regular de exercício físico, a fim de melhorar o estado inflamatório da que acompanha a patologia, e assim, reduzir a gordura abdominal, diminuindo consequentemente a gordura no fígado (BAGHERNYA *et al.*, 2018).

Diante da importância da alimentação no tratamento da DHGNA, pesquisadores buscam alimentos considerados funcionais, devido suas ações benéficas no organismo, plantas alimentares e ervas com o objetivo de controlar a patologia. Estudos *in vitro* e *in vivo* evidenciaram que muitas plantas medicinais foram utilizadas no tratamento do fígado gorduroso, visto que atuam como hepatoprotetoras, anti-hiperlipidêmicas, antioxidantes e agente hipoglicêmico (PAN *et al.*, 2014).

Os compostos bioativos encontrados nos alimentos funcionais (CBA) ou, fitoquímicos são substâncias presentes em pequenas quantidades nas plantas e são sintetizadas através do seu sistema de defesa, contra a radiação ultravioleta ou agressões de insetos ou patógenos (COZZOLINO, 2016). Quando se encontram em quantidades significativas na dieta, podem proporcionar benefícios a saúde humana, prevenindo e/ou tratando diversas doenças. Os CBA são encontrados em frutas, hortaliças, chá e vinho tinto e grãos. São classificados em vários grandes grupos, dentre eles se destacam: os carotenoides, compostos organossulfurados e polifenóis, que abrangem os flavonóides, estilbenos, lignanas e ácidos fenólicos (LIU, 2013).

SILIMARINA

Silibium marianum L. é uma planta normalmente conhecida como Cardo mariano ou Silimarina. Contém um complexo de flavonoides que atuam como potentes antioxidantes, capazes de aumentar a renovação celular dos hepatócitos, melhorando assim, a função

hepática. Além disso, tem ação antiperoxidação lipídica, antifibrótica e anti-inflamatória da membrana. Logo, está muito associada ao tratamento de DHGNA, Hepatite, Cirrose e também na proteção hepática contra substâncias tóxicas (MARQUES, 2014).

Segundo Di Francia *et al.*, (2016) a dosagem recomendada para obter ações como: estimulação e regeneração celular na Esteatose, é de 25mg/kg/dia. Marques (2014) afirma que geralmente é usado o extrato seco padronizado com 75-80% de Silimarina, sendo 150 a 600mg por dia, não ultrapassando 1500mg. Através de um ensaio clínico duplo cego, randomizado, caso-controle, foram selecionados 100 pacientes portadores de NASH, com elevados níveis de AST e ALT, a fim de avaliar a capacidade da Silimarina em reduzir os níveis dessas enzimas. Estes, foram divididos em 2 grupos, grupo caso, que utilizou 2 comprimidos de Silimarina por dia, com 140mg cada e grupo controle, que recebeu comprimidos placebo. O tratamento ocorreu por 3 meses e os pacientes foram aconselhados a realizar uma alimentação com baixa quantidade de carboidratos e gorduras, além de praticar atividade física regularmente. Como resultado foi evidenciado que a Silimarina pode ser muito eficaz em reduzir os níveis de transaminases hepáticas (ALT de 84 para 68UI/mL e AST de 71 para 54UI/mL) (MASOODI *et al.*, 2013). Outro ensaio clínico randomizado foi realizado, também com o objetivo de avaliar o poder da Silimarina em reduzir os níveis das transaminases, com 50 pacientes, que possuíam ALT e AST elevados e acúmulo lipídico hepático. O tratamento durou 2 meses e os pacientes foram divididos em grupo: caso, recebendo 140mg/dia de Silimarina e controle, recebendo placebo. Ambos os grupos utilizaram 1 comprimido/dia. Foi perceptível a redução significativa dos níveis de ALT e AST sendo de 103,1 para 41,4 UI/mL e 53,7 para 29,1 UI/mL, respectivamente (HAJAGHAMOHAMMADI; ZIAEE; RAFIEI, 2008).

Com o objetivo de avaliar um composto eficaz no tratamento da DHGNA, foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado, com 66 pacientes portadores da patologia, divididos em 3 grupos: grupo 1 tratado com pioglitazona (15mg/dia), grupo 2 com metformina (500mg/dia) e grupo 3 com silimarina (140mg/dia), sendo essas substâncias administradas em cápsulas 1x ao dia durante 2 meses. Diante disso, verificou-se que a Silimarina foi o método mais eficiente para reduzir os níveis de transaminases hepáticas, quando comparada aos outros compostos (HAJAGHAMOHAMMADI *et al.*, 2012).

CÚRCUMA

A curcumina é rica em flavonoides e um dos principais compostos antioxidantes presentes na cúrcuma, é um pigmento extraído dos rizomas da *Curcuma longa* com propriedades: anticâncer, anti-hepatotóxica e anti-inflamatória. Pode inibir a peroxidação e estimular a regeneração de enzimas antioxidantes (MARQUES, 2014).

Para confirmar todos os efeitos acima citados, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foi realizado com 80 pacientes que apresentavam DHGNA divididos em: grupo que receberia curcumina (500mg/dia, composta por 70mg de curcuminoides) e grupo que receberia o placebo, ambos suplementados durante 8 semanas. Através do estudo foi verificado inúmeros benefícios da curcumina como: significativa redução do teor de gordura hepática em 78,9%, redução do IMC, níveis totais de colesterol, LDL e TGL, enzimas ALT e AST, glicemia de jejum e hemoglobina glicada quando comparada ao grupo placebo (RAHMANI *et al.*, 2016). As ações benéficas da curcumina na DHGNA estão associadas a: redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o fator nuclear kappa beta (NF- κ), e de produtos tóxicos da peroxidação lipídica e aumento dos níveis e atividade de enzimas antioxidantes. Também atua melhorando a ação das células beta pancreáticas e gera aumento nas concentrações de adiponectina. No caso das dislipidemias, tem ação na modulação do metabolismo do colesterol LDL e TGL e reduz expressão de genes lipogênicos (RAHMANI *et al.*, 2016). Em um ensaio clínico randomizado placebo-controlado, 102 pacientes com Esteatose Hepática Não Alcoólica foram divididos em: grupo que recebeu a suplementação de Curcumina (1000mg/dia) e grupo controle que recebeu placebo, ambos durante 8 semanas, além disso, os pacientes receberam orientações sobre hábitos alimentares saudáveis. Os resultados demonstraram que a suplementação com Curcumina ocasionou uma redução dos níveis de ácido úrico, colesterol total, TGL e não HDL colesterol (PANAHI *et al.*, 2016). Estudos encontraram grande relação entre níveis aumentados de ácido úrico e DHGNA, associando-o ao segundo “hit”, visto que promove oxidação da lipoproteína e inflamação através da ativação da via do NF- κ (PANAHI *et al.*, 2016).

Outro estudo sobre a suplementação da Curcumina foi realizado em 86 pacientes com DHGNA, sendo um ensaio clínico, randomizado, placebo-controlado, em que se utilizou 1000mg/dia de Curcumina em um grupo, e no grupo controle, o placebo, ambos durante 8 semanas e os pacientes receberam orientações sobre alimentação saudável. Foi verificado uma

redução significativa de enzimas AST e ALT além de melhora nos parâmetros hepáticos, visualizados na ultrassonografia. Isso pode ter ocorrido devido ao efeito da curcumina na regulação de lipogênese hepática através da ativação proteína quinase dependente de AMP ou da via AMPK, causando a oxidação de lipídeos, inibindo seu acúmulo no fígado (PANAHI *et al.*, 2017).

ALHO

O alho (*Allium sativum*) é um ingrediente altamente utilizado na culinária mundial, logo, existem muitos estudos que evidenciam os benefícios de seu consumo na forma in natura ou de suplemento contendo os princípios ativos. Rico em compostos organossulfurados e flavonoides, o alho tem ação hipocolesterolemiantes, anti-hipertensiva, antidiabética e antioxidante (CHAVES, 2015).

Através de um ensaio clínico duplo cego, randomizado, caso-controle, foram selecionados 110 pacientes com DHGNA, divididos em grupo caso, no qual receberam 2 cápsulas de alho em pó (400mg) para consumo diário, e grupo controle em que receberam cápsulas de placebo, ambos durante 15 semanas. Hábitos alimentares e de atividade física diária foram avaliados por meio de um questionário. O estudo evidenciou que a suplementação do alho em pó promoveu nos pacientes uma redução no peso e tecido adiposo corporal (SOLEIMANI *et al.*, 2016).

Existem hipóteses de que o alho possui ação termogênica, através da promoção do aumento na secreção de noradrenalina que gera maior ativação do sistema nervoso simpático, responsável por induzir a termogênese. Além disso, estudos sugerem que o alho pode suprimir a diferenciação dos pré-adipócitos e o acúmulo de lipídeos nos pré-adipócitos diferenciados (SOLEIMANI *et al.*, 2016).

Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, realizado com 75 adultos com GGT (gama glutamil transferase) alterada e disfunção hepática leve, foram divididos em dois grupos. Grupo caso que receberam extrato de alho fermentado (40g) e grupo controle recebendo o placebo, ambos consumiram 2 sachês por dia, de 20g cada, durante 12 semanas. O objetivo era avaliar a atuação do extrato de alho na função hepática. Os resultados demonstraram redução nos níveis da GGT e melhora nos níveis ALT no grupo caso (KIM *et al.*, 2017).

Níveis aumentados de GGT podem indicar uma resposta adaptativa do organismo ao estresse oxidativo. O fitoquímico presente no alho, S-alil-cisteína (SAC), é capaz de modular a sinalização de defesa antioxidante da célula e pode impedir a síntese de citocinas inflamatórias, TNF- α e NF- $\kappa\beta$, resultando na redução dos níveis de ALT, uma marcadora de dano mitocondrial nos hepatócitos (KIM *et al.*, 2017).

Xião *et al.*, (2013) realizaram um estudo experimental com ratas fêmeas, durante 8 semanas, divididas em 4 grupos, grupo controle, grupo de DHGNA, grupo com tratamento à base de SAC (200mg/kg em solvente) através de injeção intraperitoneal 3x/semana, e grupo com DHGNA e tratado com SAC, a fim de avaliar a eficácia da suplementação de SAC na Esteatose Hepática Não Alcoólica. Através do estudo verificaram que a administração de SAC durante o desenvolvimento da DHGNA em ratos promoveu a proteção do fígado de uma lesão crônica através da redução da apoptose, neutralização da interferência da DHGNA na via AMPK, modulando o metabolismo lipídico, e aumento da autofagia por meio da redução da atividade da mTOR. Autofagia é reconhecida como um mecanismo capaz de selecionar gotículas lipídicas nos hepatócitos para a degradação, impedindo o desenvolvimento da Esteatose.

59

CHÁ VERDE

O chá verde é produzido a partir da planta *Camellia sinensis* e é utilizado no tratamento de diversos tipos de cânceres. Dentre os flavonoides presentes no chá verde, as catequinas, como a Epigallocatequina-galato (EGCG) se destaca, devido função antioxidante, lipolítica, antidiabetogênica e antiobesogênica (CHAVES, 2015). Pezeshki *et al.*, (2015) realizaram um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com pacientes que possuíam a DHGNA, sendo divididos em dois grupos. Grupo que recebeu suplementação de uma cápsula de extrato de chá-verde (500mg) por dia e grupo que recebeu cápsula de placebo, ambos durante 90 dias. Os resultados obtidos no estudo demonstram que o extrato de chá verde foi eficaz em reduzir de forma significativa os níveis das enzimas AST e ALT, em decorrência da ação antioxidante e antiinflamatória da EGCG, além de gerar o aumento da β -oxidação mitocondrial que pode proteger o fígado e evitar a progressão da patologia.

Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado foi realizado por Sakata *et al.*, (2013) buscando avaliar os efeitos do consumo de chá verde contendo alta e

baixa densidade de catequinas por 12 semanas, em indivíduos portadores da DHGNA. Para isso, estes foram divididos em 3 grupos: chá verde contendo 1080mg/700ml, 200mg/700ml de catequinas e o grupo placebo, que recebeu bebida com sabor de chá verde (0mg/700ml de catequinas). Através desse estudo ficou evidente que o chá verde com alta densidade de catequinas promoveu uma melhora no teor de gordura hepática, nos níveis de ALT, redução do peso e da excreção urinária de 8-isoprostano, sendo este um marcador de estresse oxidativo. Através de um estudo experimental realizado com camundongos obesos, foi avaliado os efeitos do extrato de chá verde na prevenção do desenvolvimento da DHGNA. Para isso, estes foram alimentados com dietas contendo 0%, 0,5% e 1% de extrato de chá verde durante 6 semanas. Segundo o autor, o extrato de chá verde a 1% corresponde ao consumo de 7 porções/dia de chá verde para seres humanos. Os resultados obtidos confirmaram a hipótese de que o extrato de chá verde pode retardar o desenvolvimento da DHGNA, pois atua de modo a reduzir a liberação de ácidos graxos pelo tecido adiposo e inibir a peroxidação lipídica no fígado, além de restaurar defesas antioxidantes e reduzir as respostas inflamatórias (PARK *et al.*, 2011).

60

RESVERATROL

O resveratrol é um polifenol do grupo dos estilbenos de ocorrência natural em muitas plantas e produtos derivados destas: frutas vermelhas, uvas e amendoim. Seus efeitos relacionam-se a ação antioxidante, cardioprotetora, anti-inflamatória, anticancerígeno, modulação do metabolismo lipídico e do colesterol (CHAVES, 2015).

Através de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foram avaliados os efeitos da suplementação de Resveratrol em 50 pacientes portadores da DHGNA. Logo, estes foram divididos em grupo que recebeu 500mg de Resveratrol em cápsula, e grupo que recebeu cápsulas de placebo, ambos durante 12 semanas. Os grupos receberam orientações para manter uma dieta balanceada e a prática adequada de atividade física. Os resultados obtidos demonstraram redução significativa da Esteatose Hepática e nos níveis de ALT no grupo que recebeu o resveratrol em cápsula (FAGHIHZADEH; ADIBI; HEKMATDOOST, 2015).

Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foi realizado por CHEN *et al.*, (2015) com 60 pacientes que possuíam a DHGNA, sendo divididos em dois

grupos, grupo que consumiu 2 cápsulas contendo 150mg de Resveratrol cada, 2 vezes por dia, sendo 600mg/dia e grupo placebo, que consumiu 2 cápsulas de placebo 2 vezes por dia, ambos durante 3 meses. A suplementação de resveratrol se mostrou eficaz em reduzir a glicose sérica, LDL colesterol e colesterol total, os níveis de enzimas hepáticas AST e ALT e citocinas inflamatórias como TNF- α , além de elevar os níveis de adiponectina.

O resveratrol tem a capacidade de melhorar a lesão hepática através da modulação do processo de apoptose dos hepatócitos, regulação do metabolismo de glicose e lipídeos, melhora da sensibilidade a insulina, retardando a progressão da DHGNA (CHEN *et al.*, 2015). Semelhante ao estudo já citado, Faghihzadeh *et al.*, (2014) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em que foi avaliado os efeitos da suplementação de Resveratrol em 50 pacientes portadores da DHGNA. Assim, estes foram divididos em grupo que recebeu 500mg de Resveratrol em cápsula, e grupo que recebeu cápsulas de placebo, ambos durante 12 semanas e receberam orientações para manter uma dieta balanceada e a prática adequada de atividade física. Os resultados comprovaram que o resveratrol foi capaz de reduzir de forma significativa os níveis de ALT, e citocinas inflamatórias como o NF- $\kappa\beta$, a citoqueratina-18 e grau de Esteatose quando comparado ao placebo. Estudos experimentais verificaram que o Resveratrol pode ativar o gene Sirt1 promovendo a inativação do NF- $\kappa\beta$ e inibição do TNF- α , prevenindo a ocorrência de fibrose nos hepatócitos e agindo como protetor hepático (FAGHIHZADEH *et al.*, 2014).

61

Tabela 1 - Síntese dos estudos envolvendo os fitoquímicos no tratamento da DHGNA

CBA	DOSAGEM	DURAÇÃO	RESULTADOS	REFERÊNCIAS	REVISTA/ QUALIS
Silimarina	Cápsulas (280mg/dia)	3 meses	↓ AST, ALT	(MASOODI <i>et al.</i> , 2013)	Govaresh B2
Silimarina	Cápsula (140mg/dia)	2 meses	↓ AST, ALT	(HAJAGHAMOHA MMADI; ZIAEE; RAFIEI, 2008)	Hepat Mon. B1
Silimarina	Cápsula (140mg/dia)	2 meses	↓ AST, ALT	(HAJAGHAMOHA MMADI <i>et al.</i> , 2012)	Hepat Mon. B1
Curcumina	Cápsula (500mg/dia)	8 semanas	↓ gordura hepática, IMC, CT, LDL-c, TGL, AST, ALT, glicose sérica e Hb glicada	(RAHMANI <i>et al.</i> , 2016)	Phyther Res. A2
Curcumina	Cápsula (1000mg/dia)	8 semanas	↓ ácido urico, CT, TGL	(PANAHI <i>et al.</i> , 2016)	J Cardiovasc Pharmacol.

					B1
Curcumina	Cápsula (1000mg/dia)	8 semanas	↓ AST e ALT	(PANAHI et al., 2017)	Drug Res. B2
Alho	Cápsulas (400mg/dia)	15 semanas	↓ peso e tecido adiposo	(SOLEIMANI et al., 2016)	Adv Biomed Res. A2
Alho	Extrato de alho fermentado (40g/dia)	12 semanas	↓ GGT e ALT	(KIM et al., 2017)	Eur J Nutr. A1
Alho	Injeção intraperitoneal (200mg/kg)	8 semanas	↓ apoptose, controle da via AMPK, ↑ autofagia	(XIÃO et al., 2013)	Evid Based Complement Alternat Med. B1
EGCG	Cápsula-extrato de chá verde (500mg/dia)	90 dias	↓ AST e ALT ↑ β-oxidação mitocondrial	(PEZESHKI et al., 2015)	Int J Prev Med. B2
EGCG	Chá verde (1080mg/700 ml de catequinas)	12 semanas	↓ gordura hepática, ALT, ↓ peso e excreção urinária do 8-isoprostano	(SAKATA et al., 2013)	Int J Mol Med. A2
EGCG	Extrato de chá verde a 1%	6 semanas	↓ estresse oxidativo, resposta inflamatória e lesão hepática	(PARK et al., 2011).	J Nutr Biochem. A1
Resveratrol	Cápsula (500mg/dia)	12 semanas	↓ esteatose e ALT	(FAGHIHZADEH; ADIBI; HEKMATDOOST, 2015).	Br J Nutr. A2
Resveratrol	Cápsulas (600mg/dia)	3 meses	↓ glicose sérica, LDL-c, CT, AST, ALT, citocinas inflamatórias ↑ adiponectina	(CHEN et al., 2015)	Dig Liver Dis. A2
Resveratrol	Cápsula (500mg/dia)	12 semanas	↓ ALT, citocinas inflamatórias e grau da Esteatose	(FAGHIHZADEH et al., 2014)	Nutr Res. A2

AST – Aspartato Aminotransferase, ALT – Alanina Aminotransferase, IMC – Índice de Massa Corporal, CT – Colesterol Total, TGL – Triglicerídeos, LDL-c – Lipoproteína de Baixa Densidade, GGT – Gama Glutamil transferase, AMPK – proteína quinase dependente de AMP.

CONCLUSÃO

Durante a pesquisa e elaboração do artigo ficou evidente que a prevalência da DHGNA vem crescendo cada vez mais. Logo, é necessário buscar outras alternativas

terapêuticas para tratamento, visto que o uso prolongado de medicamentos pode acarretar malefícios ao organismo humano. Diante disso, a utilização de compostos advindos de alimentos ou plantas como: a silimarina; cúrcuma; chá verde; alho e resveratrol, se mostraram muito eficazes para tratar a doença do fígado gorduroso, embora ainda seja necessária a realização de novos estudos que verifiquem os efeitos e benefícios de diferentes dosagens, possíveis efeitos adversos, além de outros compostos naturais para tratar a Esteatose.

REFERÊNCIAS

- ABREU, I.C.M.E. **Caracterização Histológica da Esteatose Hepática em Ratos Hipercolesterolêmicas e o Envolvimento do Estresse Oxidativo**. 2013. 62f. (Dissertação de Mestrado em Saúde e Nutrição) - Universidade Federal de Ouro Preto, MG, 2013.
- ALLER, R. et al. Effect of a high monounsaturated vs high polyunsaturated fat hypocaloric diets in nonalcoholic fatty liver disease. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.**, Itália, v.18, n.7, p.1041-1047, 2014.
- BAGHERNYA, M. et al. Medicinal plants and bioactive natural compounds in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a clinical review. **Pharmacol Res.**, Holanda, v.130, n.17, p.213-240, abr. 2018.
- BORGES, N.J.B.G. **Efeitos da Suplementação da Colina e de Frutooligossacarídeos na Esteatose Hepática em Ratos Wistar**. 2008. 132f. (Dissertação de Mestrado na área de Clínica Médica) - Universidade De São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2008.
- BYRNE, C.D; TARGHER, G. NAFLD. A multisystem disease. **J Hepatol.**, Holanda, v.62, n.1, p.47-64, abr. 2015.
- CHAVES, D.F.S. **Compostos Bioativos dos Alimentos**: Coleção Nutrição Funcional Clínica. São Paulo: Editora Ltda, 2015. 340 p.
- CHAVES, G.V. et al. Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III. **Rev. Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v.58, n.3, p.288-293, mai./jun. 2012.
- CHEN, S. et al. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. **Dig Liver Dis.**, Holanda, v. 47, n.3, p.226-232, mar. 2015.
- COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. 5. ed. São Paulo: Manole, 2016. 1442 p.

DI FRANCIA, R. et al. Antioxidant diet and genotyping as tools for the prevention of liver disease. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.**, Itália, v.20, n.24, p.5155-5163, dez. 2016.

DOWMAN, J.K.; TOMLINSON, J.; NEWSOME, P. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. **Q J Med.**, Inglaterra, v.103, n.2, p.71-83, fev. 2010.

FAGHIHZADEH, F.; ADIBI, P.; HEKMATDOOST, A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Br. J. Nutr.**, Inglaterra. v.114, n.5, p.796–803, ago. 2015.

FAGHIHZADEH, F. *et al.* Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Nutr. Res.**, Estados Unidos, v.34, n.10, p.837-843, out. 2014.

FILHO, J.G. Como fazer o diagnóstico diferencial entre Esteatose e Esteatohepatite não alcóolicas. **Rev. Sociedade Brasileira de Hepatologia**, São Paulo. v.3, n.2, p.20-22. 2016.

HAJAGHAMOHAMMADI, A-A. et al. Effects of Metformin, Pioglitazone, and Silymarin Treatment on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Pilot Study. **Hepat Mon.**, Iran, v.12, n.8, p.1-6, jul. 2012.

HAJAGHAMOHAMMADI, A-A.; ZIAEE, A.; RAFIEI, R. The Efficacy of Silymarin in Decreasing Transaminase Activities in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Hepat Mon.**, Iran, v.8, n.3, p.191-195, ago. 2008.

KIM, HaNa et al. Efficacy and safety of fermented garlic extract on hepatic function in adults with elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Eur J Nutr.**, Alemanha, v.56, n.5, p.1993-2002, ago. 2017.

KITADE, H. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. **Nutrients.**, Suíça, v.9, n.4, p1-13, abr. 2017.

LEVENE, A. P.; GOLDIN, R. D. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. **Histopathology.** Inglaterra, v.61, n.2, p.141-152, ago. 2012.

LIU, Rui Hai. Dietary Bioactive Compounds and Their Health Implications. **J Food Sci.** Nova York, v.78, n.1, p.18-25, jun. 2013.

MARQUES, N. **Nutrição Clínica Funcional: Fitoterapia.** 2. ed. São Paulo: Valéria Paschoal, 2014, 272p.

MASOODI, M. *et al.* Effects of Silymarin on Reducing Liver Aminotransferases in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. **Govaresh.**, Iran, v.18, n.3, p.181-185, set. 2013.

- MIGUEL, N.A. **Efeitos do Resveratrol na Função Hepática de Ratas Wistar Obesas**. 2014. 65f. (Dissertação de Mestrado em Ciência do Animal) - Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, 2014.
- PANAHI, Y. et al. Curcumin lowers serum lipids and uric acid in subjects with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. **J Cardiovasc Pharmacol.**, Estados Unidos, v.68, n.3, p.223-229, set. 2016.
- PANAHI, Y. et al. Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. **Drug Res.**, Egito, v.67, n.4, p.244-251, abr. 2017.
- PAN, MIN-HSIUNG. et al. Chemoprevention of nonalcoholic fatty liver disease by dietary natural compounds. **Mol Nutr Food Res.**, Alemanha, v.58, n.1, p.147-171, jan. 2014.
- PARK, H.J. et al. Green tea extract attenuates hepatic steatosis by decreasing adipose lipogenesis and enhancing hepatic antioxidant defenses in ob/ob mice. **J Nutr Biochem.**, Estados Unidos, v.22, n.4, p.393-400, abr. 2011.
- PETÄJÄ E.M.; YKI-JÄRVINEN, H. Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD—A Systematic Review. **Int J Mol Sci.**, Suíça, v.17, n.5, p.1-16, mai. 2016.
- PEZESHKI, A. et al. The effect of green tea extract supplementation on liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Int J Prev Med.**, Iran, v.7, n.28, p.131-136, fev. 2016.
- PORTELA, C.L.M; MELO, M.L.P.; SAMPAIO, H.A.C. Aspectos fisiopatológicos e nutricionais da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). **Rev. Brasileira de Nutrição Clínica**, Porto Alegre, v.28, n.1, p.54-60, 2013.
- RAHMANI S. et al. Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial. **Phytother. Res.**, Inglaterra. v.30, n.9, p.1540-1548, set. 2016.
- SAKATA, R. et al. Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients: A double-blind placebo-controlled study. **Int J Mol Med.**, Grécia, v.32, n.5, p.989-994, nov. 2013.
- SINGAL, A.K.; JAMPANA, S.C.; WEINMAN, S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. **Liver Int.**, Estados Unidos. v. 31, n.10, p.1432-1448, nov. 2011.
- SOLEIMANI, D. et al. Effect of garlic powder consumption on body composition in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Adv Biomed Res.**, Índia, v.5, n.2, p.1-6, jan. 2016.

UED, F.V.; WEFFORT, V.R.S. Vitaminas antioxidantes no contexto da doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças e adolescentes obesos. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v.31, n.4, p.523-538, dez. 2013.

XIÃO, J. et al. Garlic-Derived S-Allylmercaptocysteine Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Rat Model through Inhibition of Apoptosis and Enhancing Autophagy. **Evid Based Complement Alternat Med.**, Estados Unidos, v. 2013, n.1, p.1-11, jun. 2013.