

---

# Efeito do resveratrol na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA): uma revisão sistemática da literatura

*Effect of resveratrol on Non Alcoholic Fat Hepatic Disease (NAFLD): a systematic review of the literature.*

Juliana Lopes Dias<sup>1</sup>, Cristiane Voorpostel<sup>1</sup>; Fernando Ananias<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Curso de Nutrição da Universidade Paulista, Campinas-SP, Brasil.

---

## Resumo

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é caracterizada por diversas alterações morfológicas e metabólicas, ocasionada por uma dieta rica em gordura saturada, com carboidratos simples e pobre em fibras, induzindo a peroxidação lipídica nas mitocôndrias dos hepatócitos e na produção de diversas Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), resultando em lesões, apoptoses e necroses hepatocelular. Os compostos alimentares ricos em antioxidantes vêm demonstrando efetiva ação contra as EROs, em especial os polifenóis, mais especificamente o resveratrol, encontrado em amoras, amendoins e nas uvas vermelhas, além da suplementação de forma isolada e encapsulada para atingir doses significativamente terapêutica. Deste modo, o objetivo dessa revisão sistemática foi avaliar os efeitos da suplementação de resveratrol sobre a DHGNA. As bases de dados usadas foram: Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), Literatura Latino-Americana, Caribe e Ciências da Saúde (LILACS) e as palavras-chave empregadas foram: “fígado gorduroso” (“fatty liver”), “resveratrol”, “antioxidante” (“antioxidant”) e “polifenól” (“Polyphenols”), com data de publicação entre os anos de 2013-2020. Das 11 pesquisas selecionadas, 4 foram realizadas em humanos e 7 realizadas em animais, nos humanos foram utilizadas as maiores doses (50mg-600mg), enquanto que nos animais as menores (25mg-100mg). De forma geral, nota-se que a intervenção com os animais deram maiores resultados. Conclui-se que o efeito do resveratrol na DHGNA possui maior benefício em modelos animais do que em humanos, fato que pode ser explicado através do melhor controle sobre a suplementação.

**Descritores:** Hepatopatia gordurosa não alcoólica; Fígado gorduroso; Resveratrol; Polifenóis; Antioxidantes

## Abstract

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is characterized by several morphological and metabolic alterations, caused by a diet rich in saturated fat, with simple carbohydrates and low in fibers, inducing lipid peroxidation in the mitochondria of hepatocytes and in the production of several Reactive Species of Oxygen (ROS), resulting lesions, apoptosis, and hepatocellular necrosis. Food compounds rich in antioxidants have been showing effective action against ROSs, especially polyphenols, more specifically resveratrol, found in blackberries, peanuts, and red grapes, in addition to supplementation in an isolated and encapsulated form to achieve significantly therapeutic doses. Thus, the objective of this systematic review was to assess the effects of resveratrol supplementation on NAFLD. The databases used were: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), Latin American Literature, Caribbean and Health Sciences (LILACS) and the keywords used were: “fatty liver” (“fatty liver”), “resveratrol”, “antioxidant” (“antioxidant”) and “polyphenol” (“Polyphenols”), with a publication date between the years 2013-2020. Of the 11 selected studies, 4 were carried out in humans and 7 carried out in animals, in humans the highest doses (50mg-600mg) were used, while in animals the smallest (25mg-100mg). In general, it is noted that the intervention with the animals gave greater results. It is concluded that the effect of resveratrol on NAFLD has a greater benefit in animal models than in humans, a fact that can be explained by better control over-supplementation.

**Descriptors:** Non-alcoholic fatty liver disease; Fatty liver; Resveratrol; Antioxidants; Polyphenols

---

## Introdução

De acordo com a pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2018, nota-se que a quantidade de pessoas obesas no Brasil, aumentou em até 67,8%, entre os anos de 2006 a 2018. A pesquisa indica que a maioria dos obesos no Brasil são, adultos com idade entre 25 e 34 anos e que as mulheres apresentam maiores percentuais em relação aos homens, 20,7% contra 18,7% respectivamente<sup>1</sup>. A estimativa é que, em 2025, a obesidade irá atingir 700 milhões de adultos ao redor do mundo, conforme o relatório da Organização Mundial da Saúde<sup>2</sup>.

Cuppari<sup>3</sup> ressalta que a obesidade compromete o indivíduo por ser uma doença crônica e inflamatória, com o acúmulo excessivo de tecido adiposo proveniente de origens multifatoriais acaba se associando a

outros distúrbios da síndrome metabólica como, as dislipidemias, as doenças coronarianas, hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência à insulina (RI) e a diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

A literatura aponta que as doenças crônicas como a obesidade, RI e a DM2, encontram-se interligadas no processo de desenvolvimento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), pois as moléstias compartilham as mesmas vias patogênicas<sup>4</sup>. Estudos indicam que cerca de 74% dos obesos tem a DHGNA<sup>5</sup>, e os valores aumentam em 80% nos indivíduos que, além de obesos, são portadores de DM2. Considerada como uma epidemia da atualidade, a DHGNA é a manifestação hepática que mais acomete portadores da síndrome metabólica<sup>6</sup>, estima-se que em 2030 ela seja a maior causa de transplante de fígado especialmente em países ocidentais<sup>7</sup>.

**Tabela 1 Aspectos gerais dos estudos revisados em humanos**

Autor	Objetivo	Nº de pacientes/ Faixa de idade	Método	Dosagem administrada e tempo de intervenção	Resultados
<b>Asghari et al, 2018<sup>14</sup>.</b>	Avaliar os efeitos da dieta com RC sobre parâmetros metabólicos e investigar se a suplementação com RSV tem efeitos semelhantes à dieta RC em pacientes com DHGNA.	90 pacientes ambos os sexos, com média de idade 20 - 60.	Estudo randomizado, controlado por placebo, ensaio clínico parcialmente cego.	A dosagem foi de 600/mg, sendo que a dose foi dividida em duas cápsulas contendo 300/mg de trans-RSV e o estudo perdurou por 12 semanas.	↓ Peso corporal; ↓ IMC.
<b>Chen et al, 2015<sup>15</sup>.</b>	Avaliar o efeito do RSV na RI, no metabolismo de glicose e dos lipídios em pacientes com DHGNA.	57 pacientes ambos os sexos, com média de idade 20 - 60.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	A dose do suplemento foi de 300/mg /dia, onde foi dividida em duas capsulas de 150mg. O estudo perdurou por cinco meses.	↓ AST, ALT; ↓ Glicose sérica; ↓ Colesterol total; ↓ LDL-C; ↓ TNF-α; ↓ CK-18; ↓ FGF21.
<b>Faghihza-deha et al, 2014<sup>16</sup>.</b>	Avaliar os efeitos da suplementação de RSV sobre as enzimas, índices inflamatórios, elasticidade hepática e na ecogenicidade do fígado em pacientes com doença DHGNA.	49 pacientes ambos os sexos, com média de idade 18 – ou mais.	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	O grupo do RSV recebeu 500 mg/dia de Trans- RSV, enquanto que o grupo placebo recebeu 500mg de triglicerídeos de cadeia média, ambos tomados uma vez ao dia. A duração do estudo foi de 12 semanas.	↓ ALT; ↓ TNF-α; ↓ CK18; ↓ Gordura hepática.
<b>Theodotou et al, 2019<sup>17</sup>.</b>	O principal objetivo do estudo foi investigar o efeito da formulação micronizada de trans-RSV em humanos com DHGNA avaliando a contagem de enzimas hepáticas, a RI e a gordura hepática.	44 pacientes ambos os sexos, com média de idade 29 - 70.	Estudo de Comparação.	O grupo A foi tratado com micronização de trans-RSV de 50 mg e o grupo B foi tratado com micronização de trans- RSV de 200 mg. O estudo durou um ano.	↓ Gordura hepática; ↓ ALT e g-GT; ↓ RI.

↓: Diminuiu; ↑: Aumentou; DHGNA = Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica; RSV= Resveratrol; RC= Restrição Calórica; RI = Resistência à Insulina; IMC = Índice de Massa Corporal; AST= aspartato aminotransferase; ALT= alanina aminotransferase sérica; LDL-c= Colesterol de lipoproteína de baixa densidade; 21; CK18= citoqueratina-18

O tratamento não farmacológico mais indicado para a DHGNA envolve dietas hipocalóricas e hipolipídicas, associadas a alimentos ricos em fibras e vitaminas, uma vez que parecem atenuar o estresse oxidativo causado pela peroxidação lipídica<sup>8</sup>. Além da alimentação, a prática de exercícios físicos também parece beneficiar o estado inflamatório dos hepatócitos, diminuindo as concentrações lipídicas no plasma e auxiliando na perda de peso<sup>9</sup>.

A literatura descreve que algumas abordagens terapêuticas utilizando compostos alimentares ricos em antioxidantes vêm demonstrando efetiva ação contra os danos encontrados no fígado, em especial os polifenóis, pois a sua ação antioxidante auxilia na sobrevivência da célula e, como pró-oxidante, leva a apoptose celular impedindo o crescimento neoplásico<sup>10</sup>.

Entre as classes dos polifenóis, encontram-se os estilbenos, sendo que o principal membro desse grupo é o resveratrol<sup>11</sup>. Sabe-se que esse composto é encontrado em amoras, amendoins e nas cascas das uvas vermelhas e sua concentração no alimento dependerá da quanti-

dade de ataques de fungos, danos mecânicos e irradiação solar que sofreu durante a maturação<sup>12</sup>. Na dieta é necessário que seja introduzido de forma isolada e encapsulada, pelo fato dos alimentos fontes necessitarem de uma ingestão maior para conseguir doses significativas da terapêutica<sup>13</sup>.

Diante do exposto, o objetivo desta revisão foi avaliar os efeitos da suplementação do resveratrol sobre a DHGNA, assim como investigar a influência da suplementação na RI, na atenuação dos marcadores inflamatórios da doença, bem como no apoptose hepatocelular.

## Revisão da literatura

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, onde utilizou-se as bases de dados, Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUB-MED), Literatura Latino-Americana e Caribe e Ciências da Saúde (LILACS). As palavras-chave empregadas na busca foram “fígado gorduroso” (“fatty liver”), “resveratrol”, “antioxidante” (“antioxidant”) e “polifenol” (“Polyphenols”). As buscas foram limitadas aos artigos es-

**Tabela 2 Aspectos gerais dos estudos revisados em ratos e camundongos**

Autor	Objetivo	Nº de pacientes/ Faixa de idade	Método	Dosagem administrada e tempo de intervenção	Resultados
<b>Miguel et al, 2016<sup>18</sup>.</b>	Avaliar os efeitos da suplementação de RSV na função hepática de ratas induzidas esteatose hepática.	64 Ratas Wistar pesando 200-250g.	Estudo clínico randomizado.	A dosagem de RSV foi de 30 mg/kg/dia, o estudo foi de 12 semanas.	↓ AST; ↓ FA.
<b>Pan et al, 2015<sup>19</sup>.</b>	Determinar se o RSV protege o fígado a indução da esteatose hepática e se o mesmo regula os genes envolvidos na DHGNA.	30 Ratos Sprague Dawley, pesando 190g.	Estudo clínico randomizado.	A dose de RSV utilizada no estudo foi de 100 mg/kg /dia, o placebo foi de 100 mg/kg/dia de solução salina, o estudo perdurou por 12 semanas.	↓ TNF $\alpha$ ↓ IL-1 $\beta$ ; ↑ PPAR $\alpha$ .
<b>Andrade et al, 2013<sup>20</sup>.</b>	Avaliar os efeitos do RSV na DHGNA incluindo os mecanismos de lipogênese, inflamação e modulação dos marcadores da doença.	18 Camundongos, o peso não informado.	Estudo Controlado.	A dose utilizada no estudo foi de 30 mg/kg/dia, o estudo perdurou por 2 meses.	↓ Peso corporal; ↓ Peso do fígado; ↓ Colesterol total, ↓ Triglicérides; ↓ ALT, AST, PPAR- $\gamma$ , ↓ Expressão IL-6; ↑ SIRT1.
<b>Li et al, 2013<sup>21</sup>.</b>	Pesquisar a influência do efeito do RSV na DHGNA em camundongos.	28 Camundongos murinos, pesando 20g.	Estudo clínico randomizado.	A dose utilizada de RSV foi de 50 mg/kg/dia. A duração do estudo foi de 12 semanas.	↓ Peso corporal; ↓ RI; ↓ TNF- $\alpha$ .
<b>Hajjighasem et al, 2018<sup>22</sup>.</b>	Avaliar os efeitos do RSV isoladamente e combinado com exercícios físicos.	56 Ratos Wistar, pesando 250-300g.	Estudo clínico randomizado.	A dose de RSV foi de 25 mg/kg/ dia. O tempo de duração do estudo foi de 6 semanas.	↓ TNF- $\alpha$ ; ↓ Peroxidação lipídica; ↓ Células apoptóticas;
<b>Hosseini et al, 2019<sup>23</sup>.</b>	Avaliar o efeito do RSV na regulação da via Nrf2-Keap1 em modelo in vivo.	30 Ratos, pesando 15-18g.	Estudo clínico randomizado.	O estudo durou 16 semanas, com a suplementação de 0,4% de RSV referente à quantidade de ração dos animais.	↓ Peso corporal; ↓ Glicose em jejum; ↓ Triglicérides intracelulares;
<b>Zhou et al, 2018<sup>24</sup>.</b>	Determinar se o RSV atenua o acúmulo de LDLs nas células do fígado in vivo e in vitro.	25 camundongos, o peso não foi informado.	Estudo clínico randomizado in vivo e In vitro.	O tempo do estudo foi de 4 semanas. A dose utilizada nos animais foi de 400 mg/kg/dia.	↓ LDLs; ↑ SIRT1.

↓ : Diminuiu; ↑ : Aumentou; SIRT1=Sirtuina-1; IL-10= Interleucina 10;

critos em português, espanhol e inglês, com data de publicação entre os anos de 2013 a 2020.

Foi definido como critério de inclusão: pesquisas realizadas em humanos, ratos e camundongos, nos quais foram associados com diagnósticos confirmados de DHGNA, identificados por biópsia hepática, ultrassonografia e ressonância magnética; Também foi considerado como critério de inclusão que os artigos tivessem feito à suplementação em cápsulas de resveratrol.

De início, a busca de artigos científicos que se adequassem aos critérios se deu apenas na base PUBMED com os descritores “fatty liver AND resveratrol” AND “Polyphenols”. Os resultados obtidos foram de 122 artigos no PUBMED, dos quais foram selecionados 22 artigos para a leitura do resumo e excluídos aqueles que não se relacionavam aos objetivos desta revisão.

Após a seleção, foi realizada uma leitura exploratória, excluindo os artigos de revisão de literatura, resultando em 11 artigos selecionados, sendo que 4<sup>14-17</sup> foram realizadas em humanos e 7<sup>18-24</sup> foram realizados nos animais. O tempo de intervenção mais utilizado dentre os estudos foi de 12 semanas<sup>21,23,25,26,28</sup>, enquanto que a dose de resveratrol foi maior em humanos (de 50mg a 600mg), que nos animais (de 25mg a 100mg).

A Tabela 1 apresenta os dados dos estudos realizados em humanos, descrevendo os autores, ano em que o estudo foi realizado, os objetivos, a quantidade de pacientes e faixa etária, a metodologia do estudo, dosagem de administração, tempo que perdurou a intervenção e os resultados encontrados.

A partir da análise dos resultados é possível observar que dentre os quatro<sup>14-17</sup> estudos realizados em hu-

manos, apenas três<sup>14-16</sup> utilizaram o método de ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo, enquanto que o estudo de Theodotou et al.<sup>17</sup> comparou duas doses de resveratrol. Neste estudo<sup>17</sup>, o grupo A foi tratado com micronização de trans-resveratrol com 50 mg do composto e o grupo B com micronização de trans-resveratrol de 200 mg, ou seja, a pesquisa foi realizada pelo método de comparação da dose do composto.

Já os dados apresentados pelos autores que investigaram o efeito do resveratrol nos animais estão apresentados na Tabela 2, a qual descreve os autores, objetivos, o número de animais utilizado na intervenção, o intervalo de peso, o método utilizado na pesquisa, a dosagem administrada ligada ao tempo da intervenção e os resultados encontrados.

De forma geral, ao comparar as pesquisas realizadas nas duas espécies, nota-se que a intervenção com os animais deram maiores resultados.

## Discussão

Tratamentos alternativos para a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) são necessários e, nesse sentido, o resveratrol surge como uma nova alternativa de terapêutica para a doença. Na literatura é comprovado que a DHGNA está associada à síndrome metabólica, onde a partir da Resistência à Insulina (RI), ocorre à produção exacerbada de triglicerídeos hepáticos e a maior liberação dos ácidos graxos livres para o fígado, levando a peroxidação lipídica descontrolada, ao estresse oxidativo e ao estresse do retículo endoplasmático, resultando na ativação das adipocitocinas e quimiocinas, progredindo assim com a fisiopatologia da doença<sup>5</sup>.

Os estudos de Chen et al.<sup>15</sup>, Theodotou et al.<sup>17</sup> e Hosseini et al.<sup>23</sup> encontraram forte relação entre a suplementação de resveratrol e a RI. Nos estudos o composto diminuiu a RI no tecido hepático, ocasionando a homeostase da glicose no sangue, tal achado condiz com a meta-análise de Zhu et al.<sup>25</sup> que avaliou 11 estudos sobre a suplementação de resveratrol em pacientes com e sem a DM2, o resveratrol induziu ao melhor controle da glicose e na melhora da sensibilidade a insulina em indivíduos com a DM2, contudo em pessoas que não apresentavam a doença não foi afetado em nenhum parâmetro glicêmico.

A DHGNA envolve três moléculas desempenham um papel importante, sendo a AMPK que quando ativada, inibe a síntese de ácidos graxos e, ativa as enzimas anti-inflamatórias, dentre elas a SIRT1 que, por sua vez, ativa os Proliferadores de Peroxissoma (PPARS), resultando na inibição da expressão de genes lipogênicos, impedindo a ação de determinadas citocinas e assim atenuando a resposta inflamatória<sup>26-27</sup>.

Observa-se que nos estudos de Faghizadeha et al.<sup>16</sup>, Theodotou et al.<sup>17</sup>; Andrade et al.<sup>20</sup>; Hosseini et al.<sup>23</sup> e Zhou et al.<sup>24</sup> os resultados vão de encontro com a literatura, sendo que o aumento das SIRT1, a redução na RI, a diminuição no peso total do fígado, os menores níveis de triglicerídeos intracelulares e a diminuição

das citocinas inflamatórias foram resultados da suplementação de resveratrol tanto nos indivíduos, quanto nos animais, evidenciando, portanto, que o composto influencia no processo de RI, inibindo de forma indireta na produção de genes lipogênicos e atenuando os marcadores inflamatórios da doença.

Com relação a apoptose hepatocelular, os estudos relatam que a CK18 quando liberada vai para a corrente sanguínea, evidenciando que no fígado está ocorrendo diferenciação celular, sendo que a mesma é um fragmento específico do órgão<sup>28</sup>. Os achados sobre apoptose hepatocelular nesta revisão sistemática foi demonstrado em apenas dois estudos, sendo em Chen et al.<sup>15</sup> e Faghizadeha et al.<sup>16</sup> ambas as intervenções foram realizadas em humanos e na literatura os achados do efeito do resveratrol sobre a molécula em paciente com DHGNA são escassos, assim são necessários mais estudos sobre tais parâmetros, já que a partir do fragmento CK18 pode-se determinar a gravidade da DHGNA.

## Conclusão

Até o momento, pode-se concluir que o efeito do resveratrol na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) possui mais benefícios em modelos animais do que em humanos, fato que pode ser explicado através do melhor controle sobre a suplementação do composto nos animais. Assim, é necessário que mais estudos sejam realizados em humanos, para que o polifenol seja considerado uma ferramenta útil tanto nos riscos e agravos da DHGNA.

## Referências

1. Ministério da Saúde (BR). VIGITEL BRASIL 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2019, p. 132.
2. World Health Organization. 50 Facts: Global health situation and trends 1955-2025: World health report. Genebra. 2018.
3. Cuppari, L. Nutrição nas Doenças crônicas não transmissíveis. Barueri-SP: Manole, 2009.
4. Cruz JF, Rezende KF, Silva PMC, Cruz MAF, Santana DS, Oliveira CCC, Lima SO. Relação entre a esteatose hepática não alcoólica e as alterações dos componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina. Rev Soc Bras Clin Méd. 2016; 79-83.
5. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. J Gastroenterol Hepatol. 2007; 22(3): 293-303.
6. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. Baltimore. Hepatology; 2012; 56(3): 943-51.
7. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015; 62(1 Suppl): 47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
8. Crispim FGS; Elias MC, Parise ER. Consumo alimentar dos portadores de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: comparação entre a presença e a ausência de Esteatoepatite Não Alcoólica e Síndrome Metabólica. Rev Nutr. 2016.29(4): 495-505.

9. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011; 60(9): 1278-83.
10. Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(Suppl1): 2155-75.
11. Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(Suppl1): 317-25.
12. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006; 444(7117): 337-42.
13. Moraes FP, Colla LM. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. *Rev Eletr Farm*. 2006; 3(2):99-112.
14. Chen S, Zhao X, Rana L, Wana J, Wang X, Qina Y. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Dig Liver Dis*. 2015; 47 (3):226-32.
15. Faghihzadeh F, Adibi P, Rafiei R, Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res*. 2014; 34(10): 837-43.
16. Theodotou M, Fokianos K, Moniatis D, Kadlenic R, Chrysikou A, Aristotelous A, Mouzouridou A, Diakides J, Stavrou E. Effect of resveratrol on non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Ther Med*. 2019; 18(1): 559-65.
17. Miguel NA, Andrade SF, Nai G, Laposy CB, Nascimento FF, Dinallo HR, et al. Efeitos do resveratrol na função hepática de ratos wistar obesas. *Ciênc Anim Bras*. 2016;17(3): 402-10.
18. Pan QR, Ren YL, Liu WX, Hu YJ, Zheng JS, Xu Y et al. Resveratrol prevents hepatic steatosis and endoplasmic reticulum stress and regulates the expression of genes involved in lipid metabolism, insulin resistance, and inflammation in rats. *Nutr Res*. 2015; 35(7): 576-84.
19. Andrade JMO, Paraíso AF, Oliveira MVM, Martins AMEBL, Neto JFR, Guimarães ALS, et al. Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation. *Nutrition*. 2014;30(7-8):915-9.
20. Li L, Hai J, Li Z, Zhang Y, Peng H, Li K, et al. Resveratrol modulates autophagy and NF-κB activity in a murine model for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Food Chem Toxicol*. 2014;63:166-73.
21. Hajjghasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Physiol Biochem*. 2018; 125(2): 142-9.
22. Hosseini H, Teimouri M, Shabani M, Koushki M, Babaei K, Reyhaneh NF. et al. Resveratrol alleviates non-alcoholic fatty liver disease through epigenetic modification of the Nrf2 signaling pathway. *In J Biochem Cell Biol*. 2020;119.
23. Zhou R, Yi L, Ye X, Zeng X, Liu K, Qin Y, et al. Resveratrol ameliorates lipid droplet accumulation in liver through a SIRT1/ATF6-dependent mechanism. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(5): 2397-420.
24. Xu L, Kitade H, Ni Y, Ota T. Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Obesity-Associated Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomolecules*. 2015;5: 1563-79.
25. Zhu X, Wu C, Qiu S, Yuan X; Li L. Effects of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab*. 2017;14: 60. doi: 10.1186/s12986-0171-0217-z.
26. Wu L, Guo C, Wu J. Therapeutic potential of PPARγ natural agonists in liver diseases. *J Cell Mol Med*. 2020;24(5): 2736-48.
27. Lagouge M, Argmann C, Hines ZG, Laakso M, Puigserver P, Auwerx, J, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating sirt1 and PGC-1α. *Cell*. 2006.127(6):1109-22.
28. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez A, Rocio L, Yao-Chang ZNN, Cullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study. *Hepatology*. 2009;50(4): 1072-78. doi:10.1002/hep23050.

**Endereço para correspondência:**

Fernanda Ananias  
Universidade Paulista – Instituto de Ciências da Saúde  
Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 – Swift  
Campinas-SP, CEP 13045-770  
Brasil

E-mail; ananias@docente.unip.br

Recebido em 21 de junho de 2021  
Aceito em 30 de junho de 2021