

# POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS FLAVONOIDES NO TRATAMENTO DA ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Recebido em: 29/05/2025

Aceito em: 27/10/2025

DOI: 10.25110/arqsaude.v30i1.2026-12174



Bruna dos Santos Ferreira <sup>1</sup>

Brenda Winona dos Santos <sup>2</sup>

Idonilton da Conceição Fernandes <sup>3</sup>

Josiane de Fátima Gaspari Dias <sup>4</sup>

Deise Prehs Montrucchio <sup>5</sup>

Luciane Dalarmi <sup>6</sup>

Marilis Dallarmi Miguel <sup>7</sup>

**RESUMO:** Introdução: A esteatose hepática não alcoólica (EHNA) é uma condição comum, afetando cerca de 25% da população global, muitas vezes associada à obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia. Flavonoides, compostos polifenólicos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, têm sido investigados como potenciais terapias para a EHNA. Métodos: Esta revisão integrativa, baseada em 20 estudos relevantes, destaca a eficácia de flavonoides como quercetina, silimarina e epigallocatequina galato (EGCG) na modulação de processos inflamatórios e oxidativos no fígado. Resultados: Esses compostos demonstraram reduzir a lipogênese hepática, melhorar a sensibilidade à insulina e proteger as células hepáticas contra danos oxidativos. A silimarina, em particular, é amplamente utilizada na medicina tradicional para tratar doenças hepáticas, exibindo propriedades regenerativas. Discussão: Apesar dos resultados promissores, mais estudos clínicos são necessários para definir a dosagem adequada, segurança e eficácia a longo prazo dos flavonoides no tratamento da EHNA. Além disso, a pesquisa contínua sobre as interações entre diferentes flavonoides e outras terapias é crucial para

<sup>1</sup> Engenheira Ambiental, Msc em Recursos Hídricos e Doutoranda em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná.

E-mail: [bruna.aju@hotmail.com](mailto:bruna.aju@hotmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6046-9554>

<sup>2</sup> Farmacêutica, MsC em Biologia Celular e Molecular e Doutoranda em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná/Departamento de Farmácia.

E-mail: [brendawinona@hotmail.com](mailto:brendawinona@hotmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0589-4627>

<sup>3</sup> Farmacêutico, Msc e Doutorando em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná/Departamento de Farmácia.

E-mail: [tonhfernandes@gmail.com](mailto:tonhfernandes@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4728-4488>

<sup>4</sup> Farmacêutica, Doutora em Ciências Farmacêuticas e Professora do Curso de Farmácia. Universidade Federal do Paraná/Departamento de Farmácia.

E-mail: [jodias@ufpr.br](mailto:jodias@ufpr.br), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8548-8505>

<sup>5</sup> Farmacêutica, Doutora em Farmacologia e Professora do Curso de Farmácia. Universidade Federal do Paraná/Departamento de Farmácia.

E-mail: [dpmonstrucchio@ufpr.br](mailto:dpmonstrucchio@ufpr.br), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1440-7007>

<sup>6</sup> Farmacêutica, Doutora em Ciência Farmacêuticas e Professora do Curso de Farmácia. Universidade Federal do Paraná/Departamento de Farmácia.

E-mail: [luciane.dalarmi@ufpr.br](mailto:luciane.dalarmi@ufpr.br), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8217-2487>

<sup>7</sup> Farmacêutica, Doutora em Agronomia (Produto Vegetal) e Professora do Curso de Farmácia. Universidade Federal do Paraná/Departamento de Farmácia.

E-mail: [marilisdmguel@gmail.com](mailto:marilisdmguel@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1126-9211>

desenvolver estratégias de manejo mais eficazes e acessíveis para essa condição prevalente. Em conclusão, os flavonoides emergem como uma abordagem terapêutica promissora, oferecendo proteção contra danos hepáticos e contribuindo para a redução da inflamação e do estresse oxidativo, fatores chave na patogênese da EHNA.

**PALAVRAS-CHAVE:** Flavonoides; Esteatose hepática; Saúde pública; Fígado.

## **THERAPEUTIC POTENTIAL OF FLAVONOIDS IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS: AN INTEGRATIVE REVIEW**

**ABSTRACT:** Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a prevalent condition, affecting approximately 25% of the global population, often linked to obesity, type 2 diabetes, and dyslipidemia. Flavonoids, polyphenolic compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties, have been studied as potential therapies for NAFLD. Methods: This integrative review, based on 20 relevant studies, underscores the efficacy of flavonoids such as quercetin, silymarin, and epigallocatechin gallate (EGCG) in modulating inflammatory and oxidative processes in the liver. Results: These compounds have demonstrated the ability to reduce hepatic lipogenesis, improve insulin sensitivity, and protect liver cells from oxidative damage. Silymarin, in particular, is widely used in traditional medicine to treat liver diseases, showing regenerative properties. Discussion: Despite promising results, further clinical studies are needed to determine the appropriate dosage, long-term safety, and effectiveness of flavonoids in treating NAFLD. Additionally, ongoing research into the interactions between different flavonoids and other therapies is crucial to developing more effective and accessible management strategies for this prevalent condition. In conclusion, flavonoids represent a promising therapeutic approach, offering protection against liver damage and contributing to the reduction of inflammation and oxidative stress, key factors in the pathogenesis of NAFLD.

**KEYWORDS:** Flavonoids; Hepatic steatosis; Public health; Liver.

## **POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS FLAVONOIDES EN EL TRATAMIENTO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA: UNA REVISIÓN INTEGRADORA**

**RESUMEN:** Introducción: La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es una condición común que afecta aproximadamente al 25% de la población mundial, a menudo asociada con la obesidad, la diabetes tipo 2 y la dislipidemia. Los flavonoides, compuestos polifenólicos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, han sido investigados como potenciales terapias para la EHNA. Métodos: Esta revisión integradora, basada en 20 estudios relevantes, destaca la eficacia de flavonoides como la quercetina, la silimarina y el galato de epigallocatequina (EGCG) en la modulación de procesos inflamatorios y oxidativos en el hígado. Resultados: Estos compuestos han demostrado reducir la lipogénesis hepática, mejorar la sensibilidad a la insulina y proteger las células hepáticas contra el daño oxidativo. La silimarina, en particular, se utiliza ampliamente en la medicina tradicional para tratar enfermedades hepáticas, exhibiendo propiedades regenerativas. Discusión: A pesar de los resultados prometedores, se necesitan más estudios clínicos para definir la dosificación adecuada, la seguridad y la eficacia a largo plazo de los flavonoides en el tratamiento de la EHNA. Además, la

investigación continua sobre las interacciones entre diferentes flavonoides y otras terapias es crucial para desarrollar estrategias de manejo más eficaces y accesibles para esta condición prevalente. En conclusión, los flavonoides emergen como un enfoque terapéutico prometedor, ofreciendo protección contra el daño hepático y contribuyendo a la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo, factores clave en la patogénesis de la EHNA.

**PALABRAS CLAVE:** Flavonoides; Esteatosis hepática; Salud pública; Hígado.

## 1. INTRODUÇÃO

A esteatose hepática não alcoólica (EHNA) é uma condição cada vez mais prevalente, caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado não relacionado ao consumo significativo de álcool. Mundialmente, estima-se que a EHNA afete cerca de 25% da população, variando de 6% a 33% dependendo da região e dos critérios diagnósticos utilizados (Younossi *et al.*, 2016). O acúmulo de gordura no fígado resulta de um desequilíbrio entre a síntese e a degradação de ácidos graxos, frequentemente exacerbado por uma dieta rica em calorias e estilo de vida sedentário. Esta condição é frequentemente associada a obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia, e pode progredir para formas mais graves de doenças hepáticas, como a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), cirrose e carcinoma hepatocelular (Chalasani *et al.*, 2018).

Diante do aumento dos casos de EHNA e do impacto significativo que essa condição tem nos sistemas de saúde, há um crescente interesse em encontrar tratamentos eficazes e seguros. Entre as opções terapêuticas estudadas, os flavonoides se destacam por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e de proteção ao fígado (González *et al.*, 2011).

Os flavonoides são uma classe de compostos polifenólicos encontrados em uma variedade de alimentos vegetais, incluindo frutas, vegetais, chá e vinho. Estudos experimentais e clínicos sugerem que esses compostos podem modular processos metabólicos e inflamatórios, protegendo o fígado contra danos induzidos por fatores metabólicos e ambientais (Spagnuolo *et al.*, 2017). A quercetina, a silimarina e a epigallocatequina galato (EGCG) são exemplos de flavonoides que têm sido amplamente estudados por seus efeitos benéficos no fígado (Wong *et al.*, 2018).

Esta revisão tem como objetivo explorar o papel dos flavonoides na prevenção e tratamento da EHNA, com base nas evidências disponíveis na literatura científica. Serão discutidas as potenciais aplicações terapêuticas, buscando contribuir para um

entendimento mais amplo das estratégias de manejo dessa condição prevalente e desafiadora.

## 2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

### 2.1 Flavonoides e esteatose hepática não alcoólica (EHNA)

O potencial terapêutico dos flavonoides no tratamento da esteatose hepática não alcoólica (EHNA) tem atraído crescente interesse na literatura científica devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e hepatoprotetoras (Negi *et al.*, 2020). O aumento da prevalência de EHNA está fortemente relacionado ao estilo de vida moderno, caracterizado por dietas ricas em calorias e sedentarismo, e é frequentemente associado a outras condições metabólicas, como obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia (Dorceli *et al.*, 2023).

Os flavonoides, uma classe de compostos polifenólicos encontrados em uma ampla variedade de alimentos vegetais, como frutas, vegetais, chá e vinho, têm sido objeto de numerosos estudos experimentais e clínicos devido ao seu potencial de modular processos metabólicos e inflamatórios (Guo *et al.*, 2016) (Gan *et al.*, 2019). Estudos indicam que esses compostos podem proteger o fígado contra danos induzidos por fatores metabólicos e ambientais. Exemplos notáveis de flavonoides com efeitos benéficos no fígado incluem a quercetina, a silimarina e a epigallocatequina galato (EGCG) (Chaiyasut *et al.*, 2017).

A quercetina, amplamente presente em frutas e vegetais, possui uma potente ação antioxidante, capaz de neutralizar radicais livres e proteger as células hepáticas de danos oxidativos (De Almeida *et al.*, 2020). A silimarina, derivada do cardo-mariano (*Silybum marianum*) (Liu *et al.*, 2019), não só exibe propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, como também promove a regeneração celular no fígado, sendo amplamente utilizada na medicina tradicional para o tratamento de diversas doenças hepáticas (Winkler *et al.*, 2016). A EGCG, principal flavonoide do chá verde, tem mostrado eficácia na redução da inflamação e do estresse oxidativo (Russo *et al.*, 2017), fatores críticos na patogênese da EHNA (Sies *et al.*, 2020).

Os mecanismos de ação dos flavonoides incluem a inibição de vias inflamatórias, a melhoria da sensibilidade à insulina e a redução da lipogênese hepática. Estes compostos também modulam a expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico

e na resposta inflamatória, contribuindo para a redução do acúmulo de gordura no fígado. Estudos sugerem que a combinação de flavonoides com outros compostos antioxidantes pode potencializar os efeitos terapêuticos, destacando a importância de uma abordagem multifatorial no tratamento da EHNA (Sikalidis *et al.*, 2022) (Wong *et al.*, 2019) (Shan *et al.*, 2023).

Apesar dos resultados promissores observados até o momento, é essencial que mais estudos clínicos sejam conduzidos para estabelecer a dosagem adequada e a segurança a longo prazo. A pesquisa contínua sobre esses compostos, particularmente em relação à sinergia entre diferentes flavonoides e outras intervenções terapêuticas, como mudanças no estilo de vida e tratamentos farmacológicos, é crucial para o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes e acessíveis para esta condição (Li *et al.*, 2023) (Knight *et al.*, 2023).

Os flavonoides representam uma abordagem terapêutica potencialmente eficaz e segura para a EHNA, com evidências científicas sugerindo benefícios na redução da inflamação e do estresse oxidativo, além de proteção contra danos hepáticos. Dada a crescente prevalência da EHNA e suas complicações graves, investigações aprofundadas sobre o uso de flavonoides são essenciais para desenvolver estratégias de manejo que possam ser amplamente aplicadas em contextos clínicos.

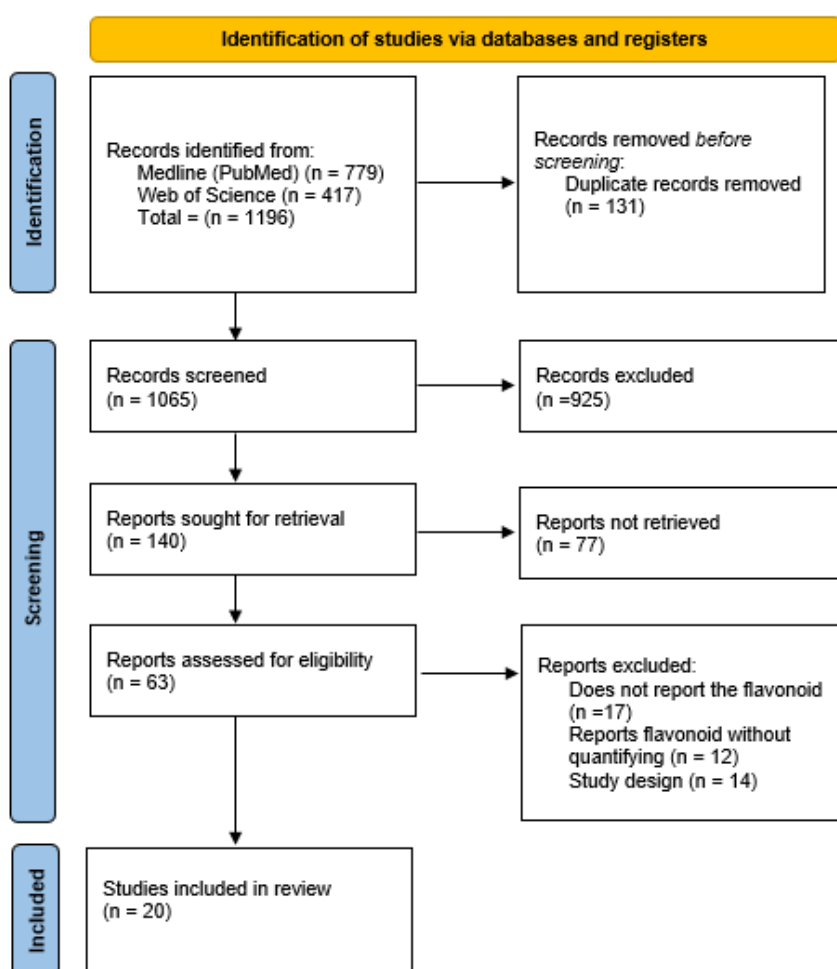
### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Atualmente, a crescente complexidade e a especificidade das informações na área da saúde, associadas ao desenvolvimento e aplicação de mecanismos de pesquisa fundamentados cientificamente, são cruciais para sintetizar informações sobre questões específicas e identificar os melhores resultados de forma clara e direta, permitindo a utilização das evidências apresentadas em diversos estudos (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

A revisão integrativa é uma metodologia de pesquisa que facilita a consolidação dessas informações científicas. Este processo metodológico é composto por seis etapas: formulação da questão de pesquisa que orientará a revisão; definição de critérios para a seleção e exclusão dos estudos; identificação das informações específicas a serem extraídas dos estudos selecionados; avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos resultados obtidos; e, por fim, a apresentação da revisão, que visa sintetizar e comunicar o conhecimento adquirido (Mendes *et al.*, 2008).

Nesta revisão, o foco direcionou-se para a análise do uso de flavonoides com o objetivo de tratar a esteatose hepática não alcoólica, foram utilizadas palavras-chave conforme as diretrizes dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As palavras-chave selecionadas incluíram: "flavonoides", "esteatose hepatica", "fígado gorduroso" e "não alcoólica", utilizando termos de conexão como "AND" e "OR" para otimizar a precisão da busca.

Os critérios de inclusão nesta análise abrangeram estudos clínicos em qualquer estágio que investigaram o uso de flavonoides no tratamento da esteatose hepática não alcoólica, sem limite temporal, ou seja, foram considerados estudos publicados em qualquer período. Artigos de revisão e estudos que investigaram o uso de flavonoides para outras doenças foram excluídos. Foram considerados apenas estudos que detalhavam a intervenção com flavonoides e sua relação com os sintomas associados às condições clínicas da doença.



**Fluxograma 1:** Estudos encontrados e incluídos na revisão

Fonte: Os autores, 2024.

A pesquisa dos artigos selecionados foi realizada nas bases de dados disponíveis no portal Periódicos CAPES, acessado por meio do login da Comunidade Acadêmica Federal (CAFe), fornecido pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). As bases consultadas incluíram Science Direct e PubMed. A busca inicial resultou na identificação de 1065 artigos. Após um rigoroso processo de triagem, 63 artigos foram considerados relevantes e acessados na íntegra. Destes, apenas 20 artigos atenderam aos critérios estabelecidos e foram incluídos na presente revisão integrativa, conforme ilustrado na Fluxograma 1.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Flavonoides como a silimarina, naringenina, genisteína e hesperidina têm sido amplamente estudados por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, especialmente no contexto de doenças hepáticas e metabólicas (Singh; Singh; Bhoi, 2015; Zhang *et al.*, 2021). A silimarina, extraída do cardo-mariano (*Silybum marianum*), aparece repetidamente como um composto de interesse, frequentemente combinado com outros antioxidantes como a vitamina E, coenzima Q10 e selenometionina (Abenavoli *et al.*, 2015; Fermo *et al.*, 2020). A eficácia da silimarina em melhorar a função hepática e reduzir a acumulação de gordura no fígado foi demonstrada em vários estudos clínicos e pré-clínicos (Loguercio; Festi, 2011; Federico *et al.*, 2017), justificando seu uso terapêutico em condições hepáticas crônicas.

A coenzima Q10 (CoQ10) desempenha um papel essencial no sistema antioxidante, protegendo as células contra o estresse oxidativo ao neutralizar espécies reativas de oxigênio (ROS). Essa capacidade antioxidante é particularmente importante para mitigar os danos causados pela peroxidação lipídica, que contribui para a disfunção mitocondrial e o acúmulo de gordura no fígado, especialmente em casos de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Evidências apontam que a suplementação com CoQ10 pode reduzir marcadores de inflamação sistêmica, como o TNF- $\alpha$ , além de melhorar a função hepática ao diminuir enzimas hepáticas elevadas (Casagrande *et al.*, 2021). Ademais, Curcio *et al.* (2020) demonstraram que a associação da CoQ10 com outros compostos antioxidantes potencializa os efeitos hepatoprotetores, reforçando sua relevância terapêutica na prevenção e manejo de desordens metabólicas e hepáticas.



**Tabela 1:** Estudos incluídos sobre o uso de flavonoides

AUTHORS/YEAR	COUNTRY	N	FLAVONOID
Cheraghpour <i>et al.</i> , (2019)	Iran	49	Hesperidin
Federico <i>et al.</i> , (2006)	Italy	85	Silybin-vitamin E phospholipid complex
Aller <i>et al.</i> , (2015)	Spain	36	Silymarin plus vitamin E
Tehrani <i>et al.</i> , (2024)	Iran	50	Soy Isoflavones
Naeini <i>et al.</i> , (2021)	Iran	44	Naringenin
Avelar <i>et al.</i> , (2023)	Brazil	-	Silymarin
Tehrani <i>et al.</i> , (2024)(b)	Iran	50	Soy Isoflavones
Abenavoli <i>et al.</i> , (2015)	Italy	30	silybin-vitamin E-phospholipid complex
Amanat <i>et al.</i> , (2017)	Iran	82	Genistein
Chan <i>et al.</i> , (2017)	Malaysia	99	Silymarin
Chen <i>et al.</i> , (2015)	China	60	Dihydromyricetin
Loguercio <i>et al.</i> , (2007)	Italy	85	Silybin-vitamin E phospholipid complex
Loguercio <i>et al.</i> , (2012)	Italy	179	Silybin + phosphatidylcholine-vitamin E
Zhang <i>et al.</i> , (2014)	China	74	Anthocyanin
Curcio <i>et al.</i> , (2020)	Italy	81	Silymarin+Vitamin C+Vitamin E+ Coenzyme Q10+Selenomethionine
Ferro <i>et al.</i> , (2021)	Italy	94	Nobiletin, hesperetin and naringenin
Federico <i>et al.</i> , (2019)	Italy	30	Silybin + Vitamin D + Vitamin E
Navarro <i>et al.</i> , (2019)	EUA	78	Silymarin
Ferro <i>et al.</i> , (2020)	Italy	102	Neohesperidin, Naringin, Neohesperidin, Melitidin, Bruteridin
Schrieber <i>et al.</i> , (2011)	EUA	40	Silymarin

Fonte: Os Autores, 2024.

A naringenina, outro flavonoide presente em frutas cítricas, também se destaca por seu efeito benéfico na modulação do metabolismo lipídico e na redução da inflamação. Estudos conduzidos no Irã, como os de Naeini *et al.* (2021) e Ferro *et al.* (2021), confirmam a importância desse composto em intervenções para doenças metabólicas. A genisteína e os isoflavonoides de soja são outros flavonoides que aparecem em múltiplos estudos, reforçando seu papel na saúde metabólica e na prevenção de doenças crônicas. A eficácia desses compostos em contextos clínicos variados, como



mostrado por Tehrani *et al.* (2024) e Amanat *et al.* (2017), destaca a necessidade de continuar explorando seu potencial terapêutico.

Esses flavonoides, pela sua repetição e eficácia documentada, evidenciam a importância contínua da pesquisa para otimizar seu uso clínico e compreender melhor suas aplicações em diferentes condições de saúde. A combinação desses compostos com outras terapias antioxidantes parece ser uma estratégia promissora para maximizar os benefícios terapêuticos, particularmente no tratamento de doenças hepáticas e metabólicas.

Os estudos incluídos na revisão reforçam o papel promissor dos flavonoides na medicina preventiva e terapêutica. No entanto, a diversidade de compostos e métodos utilizados indica a necessidade de padronização e de mais pesquisas para confirmar esses benefícios e estabelecer diretrizes clínicas mais concretas para o uso desses compostos.

#### **4.1 Flavonoides na saúde pública**

Mesmo diante das limitações reconhecidas, como a heterogeneidade metodológica entre os estudos, diferenças de doses utilizadas e ausência de ensaios clínicos de larga escala, os autores ainda indicam que os flavonoides podem ser considerados candidatos promissores para inserção em estratégias de saúde pública direcionadas à prevenção e ao tratamento de doenças hepáticas. Isso ocorre porque o corpo de evidências acumulado demonstra efeitos consistentes na redução do estresse oxidativo, na modulação de vias inflamatórias e na melhora de marcadores clínicos e bioquímicos de função hepática (Oliveira *et al.*, 2009).

Embora a tradução direta de resultados experimentais e clínicos para políticas públicas exija cautela, a integração dos flavonoides em programas de promoção da saúde pode ser benéfica por diversas razões. Primeiramente, trata-se de compostos naturalmente presentes em alimentos amplamente acessíveis, como frutas cítricas, maçãs, cebolas, chás e sementes, o que viabiliza intervenções de baixo custo e com menor risco de efeitos adversos quando comparados a fármacos sintéticos (Li *et al.*, 2023). Em segundo lugar, os estudos que investigam flavonoides específicos, como a quercetina e a silimarina, já mostram associações relevantes com a redução da incidência de doenças cardiovasculares e melhora da função hepática em pacientes com doenças crônicas, indicando potencial de impacto em larga escala (Zhang *et al.*, 2023).

No âmbito das políticas públicas nacionais, os flavonoides poderiam ser incorporados a diretrizes nutricionais como o *Guia Alimentar para a População Brasileira*, que já recomenda o consumo prioritário de alimentos in natura e minimamente processados. Campanhas educativas em escolas e unidades de saúde, além de programas de incentivo ao consumo de frutas e hortaliças em comunidades vulneráveis, poderiam contribuir para ampliar o acesso a alimentos ricos nesses compostos. Medidas adicionais, como subsídios agrícolas e políticas de rotulagem nutricional, também fortaleceriam essa estratégia.

No cenário internacional, exemplos bem-sucedidos demonstram a viabilidade dessa integração. As *Dietary Guidelines for Americans* (USDA, 2020-2025) incentivam a ingestão de frutas e vegetais variados, destacando compostos bioativos como flavonoides no contexto de uma dieta equilibrada. Da mesma forma, a *Estratégia Europeia para Nutrição, Atividade Física e Saúde* e as diretrizes alimentares que promovem o padrão da *dieta mediterrânea* têm reconhecido a importância de polifenóis, incluindo flavonoides, na prevenção de doenças metabólicas e hepáticas. Esses modelos internacionais podem servir de referência para adaptações em políticas públicas no Brasil, reforçando a relevância global do tema.

Assim, mesmo que a literatura ainda aponte lacunas, como a necessidade de maior padronização metodológica, estudos longitudinais e ensaios clínicos multicêntricos, a recomendação de incentivar o consumo de alimentos ricos em flavonoides e explorar sua utilização como adjuvantes terapêuticos em doenças hepáticas encontra respaldo científico. Na perspectiva da saúde pública, tal abordagem poderia contribuir não apenas para a redução da morbimortalidade associada às doenças hepáticas e metabólicas, mas também para a diminuição dos custos com tratamentos de longo prazo, reforçando o papel dos flavonoides como aliados estratégicos na gestão e prevenção dessas condições.

## 5. CONCLUSÃO

Os flavonoides emergem como uma promessa terapêutica significativa no manejo da esteatose hepática não alcoólica (EHNA), devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e hepatoprotetoras. Estudos demonstram que compostos como a quercetina, a silimarina e a epigallocatequina galato (EGCG) podem desempenhar um papel crucial na proteção hepática, modulando processos inflamatórios e oxidativos que são fundamentais na progressão da EHNA (González *et al.*, 2011) (Spagnuolo *et al.*,

2017). A quercetina, encontrada em frutas e vegetais, possui potente ação antioxidante, neutralizando radicais livres e protegendo as células hepáticas de danos oxidativos. A silimarina, derivada do cardo-mariano, não só exibe propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, como também promove a regeneração celular no fígado, sendo amplamente utilizada em práticas de medicina tradicional para tratar diversas doenças hepáticas (Wong *et al.*, 2018). A EGCG, principal flavonoide do chá verde, tem mostrado eficácia na redução da inflamação e do estresse oxidativo, fatores críticos na patogênese da EHNA (Wong *et al.*, 2018).

Os mecanismos de ação dos flavonoides incluem a inibição de vias inflamatórias, a melhoria da sensibilidade à insulina e a redução da lipogênese hepática. Estes compostos também modulam a expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico e na resposta inflamatória, contribuindo para a redução do acúmulo de gordura no fígado (González *et al.*, 2011).

Apesar dos resultados promissores, é crucial que mais estudos clínicos sejam conduzidos para estabelecer a dosagem adequada, a segurança a longo prazo e a eficácia dos flavonoides no tratamento da EHNA. Investigações futuras devem também explorar a sinergia entre diferentes flavonoides e outras intervenções terapêuticas, como mudanças no estilo de vida e tratamentos farmacológicos, para otimizar os resultados clínicos. Os flavonoides representam uma abordagem terapêutica potencialmente eficaz e segura para a EHNA, com evidências científicas sugerindo benefícios significativos na redução da inflamação e do estresse oxidativo, e na proteção contra danos hepáticos. Com o aumento da prevalência da EHNA e suas complicações graves, a pesquisa contínua e aprofundada sobre o uso de flavonoides é essencial para desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes e acessíveis.

## REFERÊNCIAS

ABENAVOLI, L. *et al.* Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, 2015 Apr; 9(4):519-27. doi: 10.1586/17474124.2015.1004312. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25617046.

ALLER, R. *et al.* Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, 2015 Aug; 19(16):3118-24. PMID: 26367736.

AMANAT, S. *et al.* Genistein supplementation improves insulin resistance and inflammatory state in non-alcoholic fatty liver patients: A randomized, controlled trial. **Clin Nutr**, 2018 Aug; 37(4):1210-1215. doi: 10.1016/j.clnu.2017.05.028. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28647291.

ANUSHIRAVANI, A. *et al.* Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, 2019 May; 31(5):613-617. doi: 10.1097/MEG.0000000000001369. PMID: 30920975.

ARDEKANI, A.; TABRIZI, R.; MALEKI, E.; *et al.* Effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles and liver enzymes of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Food Sci Nutr**, 2023 Mar; 11(6):2580-2588. doi: 10.1002/fsn3.3315. Epub 2023 Jun. PMID: 37324909. PMCID: PMC10261764.

CASAGRANDE, D.; JORDÃO JUNIOR, A. A. Efeitos da suplementação de coenzima Q10 em mulheres com síndrome metabólica e esteatose hepática: ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2021. **Phytother Res**, 2017; 31(10):1585-1594. doi:10.1002/ptr.5667.

CHALASANI, N. *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, 2018; 67(1):328-357. 10.3389/fnut.2023.1192131.

CHAN, R. *et al.* Emerging treatments in the management of NAFLD: Flavonoids and beyond. **Front Nutr**, 2023; 10:1192131. doi:.

CHEN, S. *et al.* Dihydromyricetin improves glucose and lipid metabolism and exerts anti-inflammatory effects in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. **Pharmacol Res**, 2015 Sep; 99:74-81. doi: 10.1016/j.phrs.2015.05.009. Epub 2015 May 30. PMID: 26032587.

CHERAGHPOUR, M. *et al.* Hesperidin improves hepatic steatosis, hepatic enzymes, and metabolic and inflammatory parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. **Phytother Res**, 2019 Aug; 33(8):2118-2125. doi: 10.1002/ptr.6406. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31264313.

CURCIO, A. *et al.* Silymarin in Combination with Vitamin C, Vitamin E, Coenzyme Q10 and Selenomethionine to Improve Liver Enzymes and Blood Lipid Profile in NAFLD Patients. **Medicina (Kaunas)**, 2020 Oct 17; 56(10):544. doi: 10.3390/medicina56100544. PMID: 33080906; PMCID: PMC7603183.

DE ALMEIDA, L. *et al.* Potential therapeutic effects of quercetin on non-alcoholic fatty liver disease. **Scientia Amazonia**, 2020; 9(2):77-82. doi:10.19180/2675-4972.v9n22020p77-82.

DE AVELAR, C. R. *et al.* Efficacy of silymarin in patients with non-alcoholic fatty liver disease - the Siliver trial: a study protocol for a randomized controlled clinical trial. **Trials**, 2023 Mar 10; 24(1):177. doi: 10.1186/s13063-023-07210-6. PMID: 36899430; PMCID: PMC10000352.

DORCELY, B. *et al.* Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in primary care: an evidence-based, best-practices framework. **Cureus**, 2023; 15(5). doi:10.7759/cureus.25495.

FALLER, A. L. K.; FIALHO, E. Disponibilidade de polifenóis em frutas e hortaliças consumidas no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, 2009 Apr; 43(2):211–218. doi: 10.1590/S0034-89102009005000010. PMID: 19274331.

FARSI, F.; *et al.* Functions of coenzyme Q10 supplementation on liver enzymes and inflammatory markers in non-alcoholic fatty liver disease: randomized clinical trial. **Inflammopharmacology**, 2016; doi: 10.1007/s10787-016-0291-7. PMID: 26156412.

FEDERICO, A. *et al.* A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. **Gut**, 2006 Jun; 55(6):901-2. doi: 10.1136/gut.2006.091967. PMID: 16698763; PMCID: PMC1856214.

FEDERICO, A. *et al.* Evaluation of the Effect Derived from Silybin with Vitamin D and Vitamin E Administration on Clinical, Metabolic, Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress Parameters, and Serological Worsening Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients. **Oxid Med Cell Longev**, 2019 Oct 15; 2019:8742075. doi: 10.1155/2019/8742075. PMID: 31737175; PMCID: PMC6815609.

FERRO, Y. *et al.* Citrus Bergamia and Cynara Cardunculus Reduce Serum Uric Acid in Individuals with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **Medicina (Kaunas)**, 2022 Nov 26; 58(12):1728. doi: 10.3390/medicina58121728. PMID: 36556930; PMCID: PMC9784233.

FERRO, Y. *et al.* Randomized Clinical Trial: Bergamot Citrus and Wild Cardoon Reduce Liver Steatosis and Body Weight in Non-diabetic Individuals Aged Over 50 Years. **Front Endocrinol (Lausanne)**, 2020 Aug 11; 11:494. doi: 10.3389/fendo.2020.00494. PMID: 32849284; PMCID: PMC7431622.

GAN, L. *et al.* Recent advances in natural product-based therapeutics for non-alcoholic fatty liver disease. **Int J Mol Sci**, 2019; 20(19):4957. doi:10.3390/ijms20194957.

GONSALVES, V. S.; PINTO, M. S.; DIAS, M. M. A relação entre flavonoides e a prevenção de doenças cardiovasculares. **Rev Nutr**, 1999; 12(2):227-32. doi:10.1590/S1415-52731999000200001.

GONZÁLEZ, R. *et al.* Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 2011; 51(4):331-362.

GUO, H. *et al.* Role of dietary flavonoids in nonalcoholic fatty liver disease prevention: a review. **J Nutr Sci**, 2016; 5. doi:10.1017/jns.2016.41.

KNIGHT, S. *et al.* The role of dietary interventions in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. **BMJ Gastroenterol**, 2023; 10. doi:10.1136/bmjgast-2023-001158.

LI, L.; QIN, Y.; XIN, X.; WANG, S.; LIU, Z.; FENG, X. The great potential of flavonoids as candidate drugs for NAFLD. **Biomed Pharmacother**, 2023 Aug; 164:114991. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114991. Epub 2023 Jun 9. PMID: 37302319.

LI, Q. *et al.* Flavonoids and their therapeutic potential in liver disease. **Biomed Pharmacother**, 2023; 163:114991. doi:10.1016/j.biopha.2023.114991.

LIN, H. *et al.* Insights into the multifactorial nature of non-alcoholic fatty liver disease and potential therapeutic strategies. **J Adv Res**, 2023; 42:11-22. doi:10.1016/j.jare.2023.11.007.

LIU, J. *et al.* Silymarin ameliorates liver injury in an experimental model of hepatic ischemia-reperfusion by regulating NF- $\kappa$ B signaling pathway. **Phytomedicine**, 2019; 56:170-177. doi:10.1016/j.phymed.2018.

LOGUERCIO, C. *et al.* Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 52, n. 9, p. 1658-1665, 2012. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.008.

LOGUERCIO, C. *et al.* The effect of a silybin-vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 52, n. 9, p. 2387-2395, 2007. DOI: 10.1007/s10620-006-9703-2.

MAZIDI, M.; KATSIKI, N.; BANACH, M. A higher flavonoid intake is associated with less likelihood of nonalcoholic fatty liver disease: results from a multiethnic study. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 65, p. 66-71, 2019. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.10.001.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

NAEINI, F. *et al.* Effects of naringenin supplementation in overweight/obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: study protocol for a randomized double-blind clinical trial. **Trials**, v. 22, n. 1, p. 801, 2021. DOI: 10.1186/s13063-021-05784-7.

NAVARRO, V. J. *et al.* Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **PLoS ONE**, v. 14, n. 9, e0221683, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0221683.



NEGI, A. *et al.* Mechanistic insights into the potential of flavonoids in reversing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Phytomedicine**, v. 72, p. 153082, 2020. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.153082.

NESHATBINI TEHRANI, A. *et al.* The effect of soy isoflavones on non-alcoholic fatty liver disease and the level of fibroblast growth factor-21 and fetuin A. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 5134, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-55747-6.

NESHATBINI TEHRANI, A. *et al.* The effect of soy isoflavones supplementation on metabolic status in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized placebo-controlled clinical trial. **BMC Public Health**, v. 24, n. 1, p. 1362, 2024. DOI: 10.1186/s12889-024-18812-3.

OLIVEIRA, V. P. C.; ESPESCHIT, A. C. R.; PELUZIO, M. C. G. Flavonoides e doenças cardiovasculares: ação antioxidante. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 11, n. 2, p. 209-220, 2009. DOI: 10.5935/1984-6835.20090024.

RUSSO, M.; SPAGNUOLO, C.; TEDESCO, I.; RUSSO, G. L. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: facts and fancies. **Food and Chemical Toxicology**, v. 105, p. 92-97, 2017. DOI: 10.1016/j.fct.2017.06.015.

SCHRIEBER, S. J. *et al.* Differences in the disposition of silymarin between patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 39, n. 12, p. 2182-2190, 2011. DOI: 10.1124/dmd.111.040212.

SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D. P. Oxidative stress. In: **Oxidative Stress: Eustress and Distress**. Academic Press, 2020. p. 47-56. DOI: 10.1016/B978-0-12-398456-2.00047-5.

SIKALIDIS, A. K. *et al.* Synergistic effects of flavonoids and other dietary compounds in preventing chronic disease: an emerging topic. **Molecules**, v. 27, n. 9, p. 2901, 2022. DOI: 10.3390/molecules27092901.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. DOI: 10.1590/S1679-45082010RW1134.

SPAGNUOLO, C.; MOCCIA, S.; RUSSO, G. L.; TEDESCO, I. The many faces of flavonoids in liver protection. **Current Drug Metabolism**, v. 18, n. 12, p. 1093-1101, 2017.

WAH KHEONG, C.; NIK MUSTAPHA, N. R.; MAHADEVA, S. A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 12, p. 1940-1949.e8, 2017. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.016.



WINKLER, P. C. *et al.* Silymarin: an evidence-based review of its hepatoprotective effects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 4, p. 465, 2016. DOI: 10.3390/ijms17040465.

WONG, A.; VELASQUEZ, M. T.; CARDENAS, V.; LANSANG, M. C.; JOHNSON, D. W. Role of flavonoids in prevention of metabolic disorders. **Diseases**, v. 6, n. 4, p. 97, 2018.

WONG, M. C. *et al.* Evaluation of the efficacy of flavonoid supplementation in managing non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. **Nutrition & Metabolism (London)**, v. 16, p. 70, 2019. DOI: 10.1186/s12986-019-0370-7.

ZHANG, W.; *et al.* Research progress of quercetin in cardiovascular disease. **Front Cardiovasc Med**, 2023 Nov 16; 10:1203713. doi: 10.3389/fcvm.2023.1203713. Epub 2023 Nov 16. PMID: 38054093.

## CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Todos os autores contribuíram significativamente para a concepção e o planejamento do estudo. A coleta e análise dos dados foram realizadas em colaboração entre os autores. A interpretação dos resultados contou com a participação conjunta de todos. A redação do manuscrito foi feita por um grupo de autores, e todos revisaram criticamente o conteúdo, aprovando a versão final para publicação.