



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

LAURA PORTELA SIQUEIRA DA COSTA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA E NO
TRATAMENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM A
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Recife
2024

LAURA PORTELA SIQUEIRA DA COSTA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA E NO
TRATAMENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM A
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Dra. Rosângela Ferreira Frade de Araújo

Coorientadora: Dra. Thaysa Walléria Aragão Santos

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

da Costa, Laura Portela Siqueira .

Efeitos da Suplementação de Vitamina E no Tratamento de Pacientes
Pediátricos com a Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: Uma Revisão
Sistemática e Meta-análise / Laura Portela Siqueira da Costa. - Recife, 2024.
84 : il., tab.

Orientador(a): Rosânegela Ferreira Frade Araújo

Cooorientador(a): Thaysa Walleria de Aragão Santos

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Bioquímica. 2. Doenças hepáticas. 3. Metabolismo lipídico. 4. Terapia
antioxidante. 5. Tratamento pediátrico. I. Araújo, Rosânegela Ferreira Frade.
(Orientação). II. Santos, Thaysa Walleria de Aragão. (Cooorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

LAURA PORTELA SIQUEIRA DA COSTA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA E NO TRATAMENTO
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM A DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 03/10/2024

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^a. Dr^a. Rosângela Ferreira Frade Araújo
Instituição/ Departamento

Prof^a. Dr^a. Danyelly Bruneska Gondim Martins
Instituição/ Departamento

Prof. Dr. Paulo Antônio Galindo Soares
Instituição/ Departamento

Dedico este trabalho a meus pais, por todo esforço que fizeram para eu chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, à Deus, por ter me permitido completar esta etapa da minha vida, sempre me dando forças para prosseguir e me amparando nos momentos de fraqueza.

Gostaria de expressar minha imensa gratidão à minha orientadora, Rosângela Ferreira, por toda dedicação, paciência e orientação ao longo de todo desenvolvimento deste trabalho. Sua ajuda, presença e assistência foram fundamentais para a finalização desta pesquisa. Agradeço por sua confiança e pelas valiosas sugestões compartilhadas comigo durante o processo. Você sempre me inspirou com sua dedicação à educação, e sou grata pela oportunidade de aprender sob sua orientação.

Agradeço também à minha coorientadora, Thaysa Walléria, por seu apoio e contribuições essenciais ao longo deste trabalho. Sua atenção aos detalhes, disponibilidade para revisar o material e suas sugestões perspicazes enriqueceram significativamente o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço especialmente à Camila, que esteve presente em todas as etapas deste trabalho. Sua paciência, apoio e generosidade ao compartilhar seus conhecimentos foram muito importantes para mim. Agradeço por todos os momentos de incentivo e por me ensinar tanto ao longo dessa jornada. Sua presença constante tornou esse processo muito mais leve e enriquecedor, e sou profundamente grata por ter tido você ao meu lado.

Aos meus pais, Claudia e Reinaldo, por estarem ao meu lado nas fases mais difíceis e por sempre acreditarem em mim. O amor e carinho de vocês foram essenciais para me manter firme ao longo desses anos.

Por fim agradeço a todos os meus amigos da faculdade que estiveram presentes na minha vida ao longo desses anos, e também a Gabriela e Elana, amigas do coração que me deram todo o apoio principalmente no final do processo.

“Devo ater-me a meu próprio estilo e seguir meu próprio caminho. E apesar de eu poder nunca mais ter sucesso deste modo, estou convencida de que falharia totalmente de qualquer outro.”

- Jane Austen

PORTELA, Laura. **Efeitos da Suplementação de Vitamina E no Tratamento de Pacientes Pediátricos com a Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise.** 2024. 84 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

RESUMO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição multissistêmica caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado, sem o consumo excessivo de álcool. A DHGNA está associada à síndrome metabólica, níveis elevados de triglicerídeos e colesterol LDL, e redução do colesterol HDL. Seu espectro varia de esteatose simples até esteatohepatite (EHNA), podendo evoluir para cirrose e hepatocarcinoma. A DHGNA está em ascensão global, tanto em adultos quanto em crianças, embora estas raramente desenvolvam formas avançadas. Não há tratamento padrão, mas recomenda-se mudanças no estilo de vida, como dieta e exercícios físicos. A vitamina E, com suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, mostrou-se promissora na redução da inflamação hepática, especialmente em estudos com modelos pediátricos. Assim, este trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia da suplementação com vitamina E em pacientes pediátricos com a DHGNA através de uma revisão sistemática e meta-análise. As plataformas virtuais PubMed (Medline), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scopus foram utilizadas incluindo os seguintes descritores: “Therapy”, “Antioxidant”, “Vitamin E”, “Alpha-tocopherol”, “NAFLD” e “Non-alcoholic fatty liver disease”. Critérios de inclusão e exclusão foram considerados na escolha dos artigos, junto à análise de risco de viés. No final 9 estudos foram incluídos para a revisão sistemática e 4, que apresentaram metodologias compatíveis, foram incluídos na meta-análise. O uso da vitamina E isolada ou associada com outros antioxidantes, como vitamina C e hidroxitirosol, trouxe resultados positivos para alguns marcadores bioquímicos e histológicos e índices antropométricos. Além disso, as mudanças no estilo de vida também melhoraram os níveis desses parâmetros. Esta revisão também sugere que a vitamina E pode beneficiar a balonização hepatocelular, embora sua relação com esteatose, fibrose e inflamação ainda seja controversa. Na meta-análise, as transaminases TGO ($p=0,02$) e TGP ($p=0,010$), os triglicerídeos ($p<0,00001$), a insulina em jejum ($p=0,04$) e o modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) ($p<0,00001$) apresentaram resultados estatisticamente significativos para o tratamento com a vitamina E, mas seus efeitos sobre IMC, colesterol total e glicose em jejum permanecem incertos. Assim, a vitamina E, administrada de forma isolada ou juntamente com a vitamina C ou hidroxitirosol, mostra-se promissora para melhorar diversos parâmetros da DHGNA em crianças. No entanto, é necessário realizar mais pesquisas que considerem a etnia, faixas etárias e diferentes estágios da doença para esclarecer de maneira mais precisa o papel da vitamina E no tratamento da DHGNA.

Palavras-chave: Terapia antioxidante. Crianças. Estresse oxidativo. Estilo de vida. Metabolismo Lipídico

PORTELA, Laura. **Effects of Vitamin E Supplementation in the Treatment of Pediatric Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** 2024. 84 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a multi-system condition characterized by the accumulation of fat in the liver, without excessive alcohol consumption. NAFLD is associated with metabolic syndrome, elevated levels of triglycerides and LDL cholesterol, and reduced HDL cholesterol. Its spectrum ranges from simple steatosis to steatohepatitis (EHNA), which can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. NAFLD is on the rise globally, both in adults and children, although the latter rarely develop advanced forms. There is no standard treatment, but lifestyle changes such as diet and physical exercise are recommended. Vitamin E, with its antioxidant and anti-inflammatory properties, has shown promise in reducing liver inflammation, especially in studies with pediatric models. Thus, this study aimed to evaluate the effectiveness of vitamin E supplementation in pediatric patients with NAFLD through a systematic review and meta-analysis. The virtual platforms PubMed (Medline), Virtual Health Library (BVS), and Scopus were used, including the following descriptors: "Therapy," "Antioxidant," "Vitamin E," "Alpha-tocopherol," "NAFLD," and "Non-alcoholic fatty liver disease." Inclusion and exclusion criteria were considered in the selection of articles, along with risk of bias analysis. In the end, 9 studies were included in the systematic review, and 4, which presented compatible methodologies, were included in the meta-analysis. The use of vitamin E, either alone or in combination with other antioxidants, such as vitamin C and hydroxytyrosol, yielded positive results for some biochemical and histological markers as well as anthropometric indices. Furthermore, lifestyle changes also improved the levels of these parameters. This review also suggests that vitamin E may benefit hepatocellular ballooning, although its relationship with steatosis, fibrosis, and inflammation remains controversial. In the meta-analysis, transaminases TGO ($p= 0.02$) and TGP ($p = 0.010$), triglycerides ($p < 0.00001$), fasting insulin ($p= 0.04$), and the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) ($p < 0.00001$) showed statistically significant results for treatment with vitamin E, but its effects on BMI, total cholesterol, and fasting glucose remain uncertain. Thus, vitamin E, administered either alone or in conjunction with vitamin C or hydroxytyrosol, appears promising for improving various parameters of NAFLD in children. However, further research is necessary to consider ethnicity, age groups, and different stages of the disease to clarify the role of vitamin E in the treatment of NAFLD more precisely.

Key words: Antioxidant therapy. Children. Oxidative stress. Lifestyle. Lipid metabolism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Espectro da DHGNA.....	16
Figura 2 – Aquisição e eliminação de lipídios hepáticos.....	17
Figura 3 – Visão geral do metabolismo lipídico hepático.....	18
Figura 4 – Curso clínico da DHGNA.....	28
Figura 5 – Ferramenta de tomada de decisão para DHGNA para médicos de atenção primária.....	30
Figura 6 – Representação esquemática dos principais biomarcadores circulantes na DHGNA.....	31
Figura 7 – Metabolismo da vitamina E via administração oral.....	37
Figura 8 – Interação entre a vitamina E e radicais peroxilas.....	38
Figura 9 – Os efeitos da vitamina E em pacientes com EHNA.....	39
Figura 10 – Fluxograma da estratégia de busca sistemática da literatura e seleção dos estudos.....	46
Figura 11 – Avaliação do risco de viés.....	47
Figura 12 – Efeitos da Vitamina E no IMC.....	53
Figura 13 – Efeitos da Vitamina E nos níveis de TGP.....	54
Figura 14 – Efeitos da Vitamina E nos níveis de TGO.....	54
Figura 15 – Efeitos da Vitamina E nos níveis de colesterol total.....	55
Figura 16 – Efeitos da Vitamina E nos níveis de triglicerídeos.....	55
Figura 17 – Efeitos da Vitamina E nos níveis de glicose em jejum.....	56
Figura 18 – Efeitos da Vitamina E nos níveis de insulina em jejum.....	56
Figura 19 – Efeitos da Vitamina E no HOMA-IR.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos estudos sobre DHGNA por país, ano de publicação e faixa etária dos pacientes.....	47
Tabela 2 – Resumo dos principais resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD	Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas
ASMBS	Comitê Pediátrico da Sociedade Americana de Cirurgia Metabólica e Bariátrica
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
C3	Componente 3 do complemento
C4	Componente 4 do complemento
CEH	Células estreladas hepáticas
CESH	Células endoteliais sinusoidais hepáticas
CKs	Células de Kupffer
CPT1	Carnitina palmitoil transferase 1
DHGAM	Doença hepática gordurosa associada ao metabolismo
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DMP	Diferença média padronizada
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Desvio padrão
EASD	Associação Europeia para o Estudo do Diabetes
EASL	Associação Europeia para o Estudo do Fígado
EASO	Associação Europeia para o Estudo da Obesidade
EHNA	Esteato-hepatite não alcoólica
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ESPGHAN	Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica
FABP 1	Proteína de ligação de ácidos graxo
FGNA	Fígado gorduroso não alcoólico
FIB-4	Índice de fibrose-4
FLIP	<i>Fatty Liver Inhibition of Progression</i>
GCKR	Regulador da glucoquinase
HCC	Hepatocarcinoma
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA-IR	Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina
HSD17B13	17 β -hidroxiesteroide desidrogenase
IC	Intervalo de confiança

ILCs	Interleucinas
IMC	Índice de massa corporal
LDL	<i>Low density liprotein</i>
M1	Macrófagos pró-inflamatórios
M2	Macrófagos anti-inflamatórios
MBOAT7	O-aciltransferase de domínio de membrana 7
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NAS	Escore de Atividade Histológica da DHGNA
NASH-CRN	<i>NASH Clinical Research Network</i>
NASPGHAN	Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição
NICE	Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados
NOS	Óxido nítrico sintase
OAG	Oxidação de ácidos graxos
PIVENS	<i>Pioglitazone Versus Vitamin E Versus Placebo for the Treatment of Non-Diabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis</i>
PNFI	Índice de fibrose DHGNA pediátrico
PNFS	Escore de fibrose DHGNA pediátrico
PNPLA3	Proteína 3 contendo o domínio fosfolipase semelhante à patatina
PPAR- α	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa
PPAR- γ	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama
PPP1R3B	Subunidade reguladora 3B da proteína fosfatase 1
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RE	Retículo endoplasmático
RH	Ácidos graxos poliinsaturados
ROO•	Radicais peroxila
ROOH	Hidroperóxido orgânico
TG	Triglicerídeos
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TLR	Receptores do tipo Toll
TM6SF2	Membro 2 da Superfamília de Seis Transmembranas
TRIM	Família de motivos tripartidos

UPR	Resposta a proteínas não dobradas
Vit E-O•	Radical tocoferoxil
Vit E-OH	α -tocoferol
VLDL	<i>Very low density liprotein</i>
α -ToCH	α -tocoferol
α -TTP	Proteína de transferência de α -tocoferol
γ GT	Gamaglutamiltransferase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	DEFINIÇÃO E BREVE HISTÓRICO DA DHGNA.....	14
2.2	EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO.....	15
2.3	CLASSIFICAÇÃO DA DHGNA.....	16
2.4	ETIOLOGIA E MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA DHGNA.....	17
2.4.1	Acúmulo Lipídico.....	17
2.4.2	β -oxidação e Estresse Oxidativo.....	19
2.4.3	Lipotoxicidade.....	20
2.4.4	Estresse do Retículo Endoplasmático.....	20
2.4.5	Microbiota, endotoxinas bacterianas derivadas do intestino e resposta imunológica.....	21
2.5	FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS.....	23
2.6	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA DHGNA EM CRIANÇAS.....	25
2.7	DIAGNÓSTICO DA DHGNA.....	28
2.7.1	Escore de Atividade Histológica da DHGNA (NAS).....	31
2.7.2	Diagnóstico da DHGNA em Crianças.....	32
2.8	TRATAMENTOS DA DHGNA.....	34
2.8.1	Vitamina E e Intervenção na DHGNA.....	35
2.9	MARCADORES BIOQUÍMICOS NA DHGNA.....	40
3	OBJETIVOS	42
3.1	OBJETIVO GERAL.....	42
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	42
4	METODOLOGIA	43
4.1	PROTOCOLO E REGISTRO.....	43
4.2	FONTES DE INFORMAÇÃO.....	43

4.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	43
4.4	EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS.....	44
4.5	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	44
5	RESULTADOS	45
5.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	45
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA PESQUISA.....	47
5.3	ASSOCIAÇÃO ENTRE VITAMINA E E O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL.....	50
5.4	ASSOCIAÇÃO ENTRE VITAMINA E E MARCADORES BIOQUÍMICOS.....	50
5.5	ASSOCIAÇÃO ENTRE VITAMINA E E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO.....	52
5.6	ASSOCIAÇÃO ENTRE VITAMINA E E MARCADORES HISTOLÓGICOS.....	52
5.7	RESULTADOS DA METANÁLISE PARA O IMC.....	53
5.8	RESULTADOS DA METANÁLISE PARA TGP E TGO.....	53
5.9	RESULTADOS DA METANÁLISE PARA COLESTEROL TOTAL E TRIGLICERÍDEOS.....	54
5.10	RESULTADOS DA METANÁLISE PARA GLICOSE (JEJUM), INSULINA (JEJUM) E HOMA-IR.....	55
6	DISCUSSÃO	56
7	CONCLUSÃO	63
	REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é multissistêmica e caracterizada por esteatose hepática quando nenhuma outra causa para o acúmulo secundário de gordura hepática pode ser identificada, como por exemplo, o consumo excessivo de álcool (POUWELS *et al.*, 2022).

A DHGNA inclui uma série de doenças que envolvem o depósito excessivo de lipídios no fígado que é comumente acompanhada por obesidade, diabetes, dislipidemia, alterações na pressão arterial, entre outros distúrbios metabólicos. Entre estas doenças, destacam-se fígado gorduroso não alcoólico ou esteatose simples e esteatohepatite não alcoólica (EHNA), a qual é caracterizada pela presença de dano hepatocelular, que pode progredir para a fibrose avançada, cirrose e hepatocarcinoma (HCC) (GUO *et al.*, 2022; RONG *et al.*, 2022). A patogênese da DHGNA ainda precisa ser esclarecida, porém, os fatores de riscos são claros, destacando-se: resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, aumento da lipogênese hepática, desregulação da microbiota intestinal, além de um estilo de vida não saudável (RONG *et al.*, 2022).

A incidência e a prevalência da DHGNA estão crescendo continuamente. Na atualidade, a prevalência varia de 13% na África a 42% no Sudeste Asiático, e estima-se que possa aumentar até 56% entre 2016 e 2030 em países como China, França, Alemanha, Itália, Japão, Espanha, Reino Unido e EUA. Nos casos pediátricos, a falta de dados epidemiológicos se tornou um problema, pois as crianças frequentemente não apresentam sintomas. Contudo, sabe-se que nas últimas décadas, a prevalência de DHGNA em pacientes pediátricos tem variado de 2,6% a 12%, podendo chegar a até 77% entre crianças obesas (YOUNOSSI *et al.*, 2017; NOBILI *et al.*, 2019; HUANG *et al.*, 2020; LIN *et al.*, 2021; TENG *et al.*, 2022; HENRY *et al.*, 2022; POLYZOS *et al.*, 2023).

Embora não exista um tratamento padrão estabelecido para a DHGNA atualmente, as diretrizes clínicas da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD), Associação Europeia para o Estudo da Obesidade (EASO) e as Diretrizes de Prática da Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD) indicam que mudanças no estilo de vida podem resultar em uma perda de peso de 5-10% em pacientes com DHGNA que apresentam sobrepeso ou obesidade. Além disso, as

diretrizes do Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (NICE) também recomendam intervenções no estilo de vida como a principal abordagem terapêutica. Assim, a base do tratamento envolve uma dieta equilibrada e a prática regular de exercícios físicos (CHALASANI *et al.*, 2017; GLEN *et al.*, 2016; RONG *et al.*, 2022).

Entretanto, a intervenção na dieta e no estilo de vida frequentemente não consegue ser eficaz ou mantida a longo prazo na maioria dos pacientes. Aqueles que não respondem bem às mudanças no estilo de vida ou que já apresentam doença avançada, com fibrose significativa, necessitam de tratamentos medicamentosos direcionados para melhorar a inflamação hepática, a fibrose e a esteato-hepatite (RAZA *et al.*, 2021).

Apesar disso, as opções de tratamento para pacientes com DHGNA ainda são escassas e apenas a vitamina E e o ligante do receptor ativado pelo proliferador de peroxissoma gama (PPAR- γ), Pioglitazona, são recomendados para pacientes selecionados tanto pela EASL quanto pela AASLD (RAZA *et al.*, 2021; PATERNOSTRO; TRAUNER, 2022).

A vitamina E é um dos mais potentes antioxidantes lipossolúveis que protege os ácidos graxos poli-insaturados ao neutralizar radicais peroxil, interrompendo a oxidação. Ela também apresenta diversos efeitos terapêuticos que podem ajudar a retardar a fibrose hepática e, possivelmente, prevenir a cirrose. Esses efeitos são atribuídos à sua capacidade de influenciar a resposta inflamatória, proteger as células de danos, e regular a sinalização e a proliferação celular (NOBILI *et al.*, 2008; LEE *et al.*, 2018; PERUMPAIL *et al.*, 2018; YODOSHI *et al.*, 2020).

Considerando a prevalência e a gravidade da DHGNA em crianças e a vitamina E como uma potencial opção terapêutica, esta revisão buscou realizar uma avaliação abrangente dos efeitos da suplementação alimentar com a vitamina E no tratamento da DHGNA, incluindo a análise de dados antropométricos, alterações histológicas hepáticas, dos marcadores bioquímicos associados à lesão hepática, inflamação e estresse oxidativo.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DEFINIÇÃO E BREVE HISTÓRICO DA DHGNA

A primeira descrição do fígado gorduroso ocorreu em 1836 por Thomas Addison. Posteriormente, durante décadas, vários patologistas identificaram semelhanças nas alterações histológicas dos fígados de pessoas obesas e diabéticas e nos daquelas que eram alcoólatras (ADDISON, 1836; LONARDO *et al.*, 2020).

Em 1885, Bartholow identificou uma possível relação entre obesidade e fígado gorduroso. Em 1938, Connor apontou que o acúmulo de gordura no fígado, independentemente de ser de etiologia alcoólica ou diabética, é um precursor da cirrose. Nas décadas seguintes vários relatórios documentaram patologicamente a ocorrência de doença hepática gordurosa em indivíduos obesos e diabéticos (PEPPER; STARR, 1886; CONNOR, 1938; LONARDO *et al.*, 2020).

Em 1980, Ludwig estabeleceu o termo “esteato-hepatite não alcoólica” (EHNA) para descrever a forma progressiva da doença hepática gordurosa que se assemelha à esteato-hepatite alcoólica, porém observada em pacientes que negavam o uso de álcool. Dentre as alterações histopatológicas estavam: hepatite lobular, infiltrados inflamatórios, corpos de Mallory e necrose focal com evidência de fibrose e cirrose. Em 1983, Moran expandiu esses achados para crianças obesas, nas quais a esteato-hepatite se manifestava com enzimas hepáticas alteradas e sintomas inespecíficos. Finalmente, em 1986, o nome “doença hepática gordurosa não alcoólica” foi usado pela primeira vez por Schaffner e Thaler (LUDWIG *et al.*, 1980; MORAN *et al.*, 1983; LONARDO *et al.*, 2020).

Durante os anos, vários escores histológicos para a DHGNA foram desenvolvidos. Atualmente o escore de atividade da DHGNA desenvolvido pela “*NASH Clinical Research Network*” (NASH-CRN) é composto por 14 características histológicas, sendo quatro delas avaliadas semi-quantitativamente: esteatose (0-3), inflamação lobular (0-2), balonização hepatocelular (0-2) e fibrose (0-4); e as outras nove são avaliadas como presentes ou ausentes. O algoritmo conhecido como “*Fatty Liver Inhibition of Progression* (FLIP)”, utiliza um sistema de pontuação que considera a presença de esteatose, balonização e inflamação lobular, além do escore SAF (esteatose, atividade, fibrose). Por outro lado, o sistema de pontuação

denominado "*Brunt*" emprega dez variáveis histológicas para avaliar o grau de inflamação e estadiar a fibrose. Por fim, o escore histológico pediátrico da DHGNA baseia-se na análise de esteatose, balonização, inflamação portal e inflamação lobular (KLEINER *et al.*, 2005; LONARDO *et al.*, 2020).

2.2 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A DHGNA é uma das principais causas de doença hepática no mundo e seus casos têm aumentado ao longo do tempo. Sua prevalência global é de 25-30% na população adulta em geral sendo a doença hepática crônica mais comum e uma das principais causas de transplante de fígado no ocidente. Em populações específicas, como por exemplo, pessoas com diabetes mellitus tipo 2 e/ou obesidade mórbida, a prevalência é ainda maior, sendo de 50-90%. A incidência e prevalência da DHGNA estão em constante aumento. Sua prevalência varia de 13% na África a 42% no sudeste da Ásia, e está prevista para aumentar em até 56% entre 2016 e 2030 na China, França, Alemanha, Itália, Japão, Espanha, Reino Unido e EUA (YOUNOSSI *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2020; TENG *et al.*, 2022; HENRY *et al.*, 2022; POLYZOS *et al.*, 2023).

Em crianças, os dados epidemiológicos permanecem escassos devido ao fato dessas serem tipicamente assintomáticas, mas sabe-se que nas últimas décadas os números de casos de DHGNA em pacientes pediátricos variou entre 2,6% a 12%, sendo que em crianças obesas a incidência pode chegar em até 77% (LIN *et al.*, 2021; NOBILI *et al.*, 2019).

Em pacientes com EHNA a mortalidade relacionada à cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e relacionada a doenças cardiovasculares e câncer extra-hepático é alta, tornando a doença uma epidemia silenciosa, que move-se em paralelo com as epidemias de obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (POLYZOS *et al.*, 2023).

Além da DMT2 e obesidade, outros fatores de riscos estão relacionados com a DHGNA, como a resistência à insulina, aumento da lipogênese hepática, desregulação da microbiota intestinal, além de um estilo de vida não saudável. Tais fatores de risco também estão associados às crianças com DHGNA, sendo o principal deles o ganho de peso durante a infância e adolescência, dentre outros como doenças cardiovasculares, apneia obstrutiva do sono, síndrome dos ovários

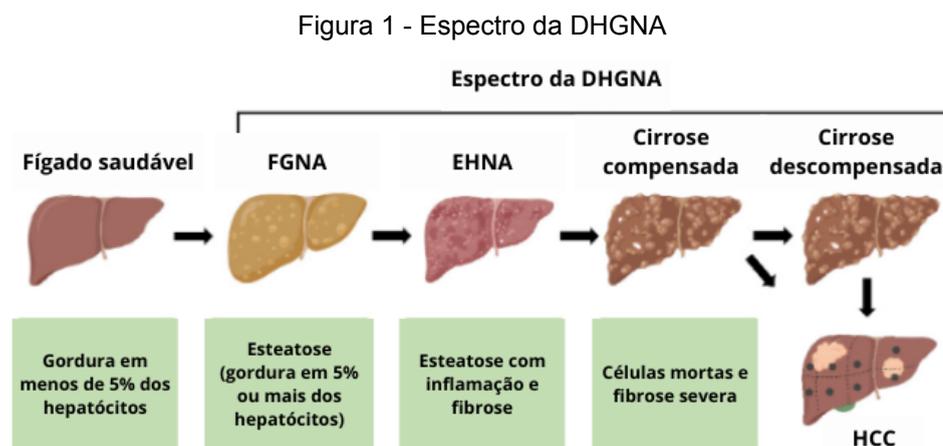
policísticos e osteopenia (NOBILI *et al.*, 2019; RONG *et al.*, 2022).

Sabendo da associação da DHGNA com manifestações hepáticas e extra-hepáticas, os dados epidemiológicos tornam-se essenciais para o verdadeiro impacto dessa comorbidade nos sistemas de saúde (NOBILI *et al.*, 2019).

2.3 CLASSIFICAÇÃO DA DHGNA

Atualmente, a DHGNA é um termo abrangente para uma gama de doenças em que a esteatose está presente em mais de 5% dos hepatócitos, e que estão associadas com fatores de risco metabólicos, principalmente obesidade e DMT2, excluindo o consumo excessivo de álcool ou outras doenças crônicas do fígado (GUO, X. *et al.*, 2022).

A DHGNA é classificada em dois tipos principais com base em suas características histológicas, que são: fígado gorduroso não alcoólico (FGNA), onde há acúmulo de gordura no fígado sem inflamação significativa, e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), onde além do acúmulo de gordura, há inflamação e danos nas células do fígado. À medida que a doença avança, a EHNA pode evoluir para cirrose e até mesmo para carcinoma hepatocelular (figura 1) (GUO, X. *et al.*, 2022).



Fonte: Adaptado de GUO, X. *et al.* (2022)

Recentemente a DHGNA foi renomeada para “doença hepática gordurosa associada ao metabolismo” (DHGAM), considerando-a assim como uma doença metabólica e eliminando o critério de ausência de uso excessivo de álcool da definição (NASSIR, 2022). Para evitar confusão de nomenclatura, será utilizado o

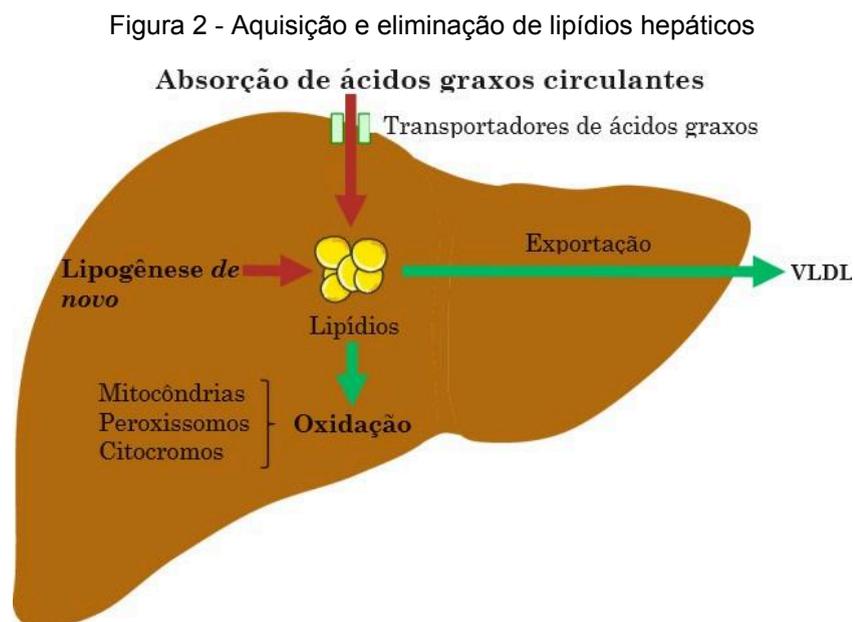
termo DHGNA neste trabalho.

2.4 ETIOLOGIA E MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA DHGNA

2.4.1 Acúmulo Lipídico

O fígado tem um papel essencial no metabolismo lipídico, pois ele é responsável pela captação, síntese, oxidação e distribuição de lipídios para os tecidos periféricos. Esses processos são regulados por interações complexas entre hormônios, receptores nucleares e fatores de transcrição, mantendo a homeostase lipídica sob um controle rigoroso. A interrupção de uma ou mais dessas vias pode propiciar a retenção de gordura no fígado e conseqüentemente levar ao desenvolvimento da DHGNA (IPSEN *et al.*, 2018; NASSIR *et al.*, 2022).

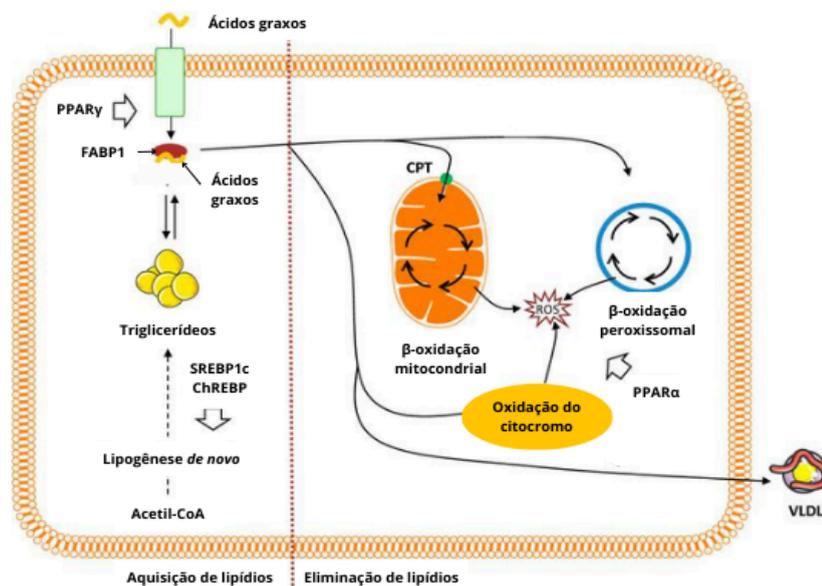
O fígado adquire lipídios através da captação de ácidos graxos circulantes através de lipoproteínas e via lipogênese *de novo*. Em contrapartida, os lipídios podem ser eliminados através da oxidação (nas mitocôndrias, peroxissomos e citocromos) e através da exportação como partículas de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Logo, entende-se que o acúmulo de lipídios é o resultado das vias de aquisição de lipídios excedendo as vias de eliminação (figura 2) (IPSEN *et al.*, 2018).



Fonte: Adaptado de IPSEN, D. *et al.* (2018)

O desequilíbrio da aquisição e eliminação lipídica são reguladas através de quatro vias principais. Na primeira delas, a captação de lipídios circulantes é facilitada por transportadores específicos de ácidos graxos na membrana plasmática dos hepatócitos, regulada pelo receptor ativado por proliferador de peroxissomos gama (PPAR γ), com a proteína de ligação de ácidos graxo (FABP 1) transportando ácidos graxos para dentro do citoplasma. Em segundo lugar, a lipogênese *de novo* converte acetil-CoA, derivado de carboidratos em excesso, em novos ácidos graxos, que podem ser armazenados como triglicerídeos, sendo esse processo controlado pelos fatores de transcrição SREBP1c e ChREBP. Por outro lado, a oxidação de ácidos graxos, regulada pelo receptor α ativado por proliferação de peroxissomos (PPAR α), reduz a gordura intra-hepática ao utilizar lipídios como fonte de energia. Este processo ocorre principalmente nas mitocôndrias, mas, em caso de sobrecarga lipídica ou disfunção mitocondrial, também pode ocorrer nos peroxissomos e citocromos, gerando espécies reativas de oxigênio (EROs). Na última das vias, o fígado exporta lipídios ao empacotá-los em partículas de VLDL solúveis em água, que podem ser utilizadas ou armazenadas em outros tecidos (figura 3). Apesar do conhecimento dessas vias, os mecanismos moleculares que levam ao acúmulo patológico de gordura no fígado ainda não são completamente compreendidos (IPSEN *et al.*, 2018; NASSIR, 2022).

Figura 3 - Visão geral do metabolismo lipídico hepático



Fonte: Adaptado de IPSEN, D. et al. (2018)

2.4.2 β -oxidação e Estresse Oxidativo

A DHGNA está fortemente associada à presença de estresse oxidativo. Sabe-se que distúrbios no metabolismo lipídico levam ao acúmulo de lípidos no fígado, afetando diferentes geradores de EROS, incluindo mitocôndrias, retículo endoplasmático e NADPH oxidase (CHEN, Z. *et al.*, 2020).

Os ácidos graxos formados na lipogênese *de novo* são esterificados para formar triglicerídeos (TG) que são armazenados nos hepatócitos. Os TG fornecem energia ao corpo através da β -oxidação em momentos de déficit energético. Entretanto, o aumento de ácidos graxos livres no fígado devido a várias outras causas leva ao dano da β -oxidação e à disfunção mitocondrial, resultando em inflamação e estresse oxidativo com consequente formação de EROs (GUO, X. *et al.*, 2022).

Na β -oxidação dos ácidos graxos a primeira enzima a ser ativada é do peroxissomo. O PPAR α regula a atividade de três sistemas hepáticos de oxidação de ácidos graxos que estão interconectados: as vias de β -oxidação nas mitocôndrias e peroxissomos, e a via de ω -oxidação nos microsossomos (EHARA *et al.*, 2014; GUO, X. *et al.*, 2022).

A ativação sustentada do PPAR α pode aliviar a DHGNA ao aumentar a oxidação de ácidos graxos (OAG) e reduzir os níveis de EROs. No entanto, sabe-se que a ativação excessiva do PPAR α aumenta a OAG hepática e leva à queima excessiva de energia hepática, aumentando desproporcionalmente o peróxido de hidrogênio, promovendo, assim, uma resposta inflamatória (GUO, X. *et al.*, 2022; WANG, X. *et al.*, 2024).

Pacientes com DHGNA apresentam danos mitocondriais ultraestruturais, atividade reduzida do complexo da cadeia respiratória e síntese de ATP prejudicada. As mitocôndrias são estruturas cruciais na oxidação de ácidos graxos e no fornecimento de energia, mas também geram uma grande quantidade de EROs. A acetil-CoA carboxilase catalisa a lipogênese *de novo* e regula a oxidação de ácidos graxos mitocondriais, aumentando a atividade glicolítica e os níveis de piruvato e acetil-CoA. Os ácidos graxos livres entram nas mitocôndrias via carnitina palmitoil transferase 1 (CPT1), que é uma enzima localizada na membrana externa das mitocôndrias que transporta ácidos graxos de cadeia longa do citoplasma para a matriz mitocondrial. Dentro das mitocôndrias, o acil-CoA-graxo é convertido em

acetil-CoA pela β -oxidação e entra no ciclo do ácido tricarboxílico para gerar energia (GUO, X. *et al.*, 2022).

A disfunção mitocondrial é causada pelo dano da cadeia de transporte de elétrons, resultando em produção excessiva de EROs, as quais oxidam depósitos de gordura, liberando peróxidos lipídicos que danificam os hepatócitos. Esse processo gera mais EROs, criando um ciclo vicioso de dano oxidativo (GUO, X. *et al.*, 2022).

2.4.3 Lipotoxicidade

O acúmulo de TG no fígado funciona como um mecanismo de defesa para equilibrar o excesso de ácidos graxos livres no sangue e, em condições fisiológicas, não é tóxica. Contudo, em condições como inibição de enzimas-chave na formação de TG, disfunção da beta-oxidação de ácidos graxos e lipólise do tecido adiposo na resistência à insulina, o acúmulo de TG leva à formação de metabólitos tóxicos que causam lesão aos hepatócitos. Esses lipídios tóxicos causam danos celulares ao alterar a função de organelas como o retículo endoplasmático e as mitocôndrias, ou ao interagir com vias intracelulares e quinases pré-inflamatórias. Eventualmente, a lipotoxicidade promove o desenvolvimento e progressão da DHGNA para EHNA (PIERANTONELLI; SVEGLIATI-BARONI, 2019; GUO, X. *et al.*, 2022).

A lipotoxicidade resulta do acúmulo excessivo e sustentado de lipídios em tecidos não adiposos, causando danos. Quando os níveis de substâncias lipotóxicas nos hepatócitos excedem a capacidade de transporte das células, o dano é exacerbado, agravando a doença. Na DHGNA, a resistência à insulina aumenta significativamente os ácidos graxos livres no plasma, e a sobrecarga de oxidação de ácidos graxos nos hepatócitos provoca danos mitocondriais, gera grandes quantidades de EROs e desencadeia estresse do retículo endoplasmático (RE), estresse oxidativo e respostas inflamatórias. Esses efeitos da lipotoxicidade desempenham um papel crucial no desenvolvimento da EHNA e na progressão da doença (PIERANTONELLI *et al.*, 2019; GUO, X. *et al.*, 2022).

2.4.4 Estresse do Retículo Endoplasmático

O RE é uma organela celular essencial na síntese de proteínas e lipídios em células eucarióticas. O estresse do RE ocorre quando há acúmulo de proteínas mal

enoveladas, ativando a resposta a proteínas não enoveladas (UPR) para degradá-las. A UPR é mediada por três proteínas sensoriais: IRE1a, PERK e ATF6, além de marcadores moleculares como STXBP1, CHOP e ATF4. O estresse prolongado do RE pode desencadear respostas inflamatórias e apoptose, afetando significativamente o fígado e contribuindo para a esteatose hepática e o desenvolvimento da DHGNA (MOAYEDFARD *et al.*, 2022).

Três principais vias UPR estão envolvidas no desenvolvimento da DHGNA: as vias IRE1a/XBP1 e eIF2 α /ATF4/FGF21 que regulam a síntese de lipídios e a secreção de VLDL; a via PERK/p-eIF2a/ATF4, crucial para a esteatose hepática, onde ATF4 regula o FGF21 e VLDLR, prevenindo o acúmulo excessivo de lipídios nos hepatócitos; e a via ATF6, cuja superexpressão melhora a oxidação de ácidos graxos e a função hepática (MOAYEDFARD *et al.*, 2022).

O estresse do RE também está ligado à inflamação crônica devido à produção excessiva de EROs e ativação das vias NF- κ B e JNK. Logo, sugere-se que o estresse do RE leva à progressão da DHGNA para uma forma mais severa de EHNA (GUO, X. *et al.*, 2022; MOAYEDFARD *et al.*, 2022).

2.4.5 Microbiota, endotoxinas bacterianas derivadas do intestino e resposta imunológica

Alterações na composição da microbiota intestinal e na função de barreira, resultando em uma permeabilidade aumentada de endotoxinas bacterianas, são consideradas fatores críticos não apenas para o início, mas também para a progressão da DHGNA. Estudos demonstraram que os níveis de endotoxinas estão elevados no plasma portal de camundongos com DHGNA e no sangue periférico de pacientes com a doença. Além disso, a inibição de receptores de endotoxinas tem sido associada a uma proteção significativa contra o desenvolvimento de DHGNA em vários modelos animais. Esses produtos bacterianos originados do intestino desempenham um papel importante na ativação dos processos inflamatórios no fígado. Nesse caso, o sistema imunológico inato e o aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias são cruciais para a progressão da DHGNA (DIETRICH *et al.*, 2014).

Pacientes com DHGNA e EHNA apresentam inflamação crônica no fígado e vias inflamatórias desreguladas. Por exemplo, as proteínas do complemento 3 (C3)

e 4 (C4) participam das respostas imunes e inflamatórias. Descobriu-se que níveis elevados de C3, mas não de C4, estão associados à DHGNA por meio de uma análise de randomização mendeliana. Além disso, as proteínas da família de motivos tripartidos (TRIM) são cruciais para as respostas imunes naturais contra infecções virais, e o TRIM56 induz a degradação da ácido graxo sintase, retardando a progressão da DHGNA (WEI *et al.*, 2024).

O fígado possui uma população celular diversificada, sendo os hepatócitos, ou células parenquimatosas, as mais abundantes, representando cerca de 78% do total. As células não parenquimatosas incluem as células endoteliais sinusoidais hepáticas (CESH), células de Kupffer (CKs), células estreladas hepáticas (CEH) e células *natural killers* hepáticas, que têm papéis fundamentais na progressão da DHGNA, os quais ainda estão sendo estudados para melhor elucidação. As CKs, importantes na resposta inflamatória, liberam citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, entre outras), promovendo a patogênese da DHGNA após lesão hepática. Já as CEH permanecem inativas em condições normais, sendo ativadas por inflamação e danos aos hepatócitos, resultando em fibrose. Embora pouco se saiba sobre o papel das CESH na DHGNA, sua lipotoxicidade pode causar estresse oxidativo, agravando a doença (BRANDÃO *et al.*, 2006; GONZÁLEZ-PAREDES *et al.*, 2016; LUO *et al.*, 2017; CHEN, J. *et al.*, 2020; NASSIR, 2022)

Diversas células não parenquimatosas e do sistema imune, como as CKs e as células dendríticas, têm a capacidade de apresentar antígenos, mantendo principalmente a tolerância em condições não inflamatórias. Os linfócitos no fígado incluem células T convencionais e não convencionais, interleucinas (ILCs) e células B. Quando ocorre uma lesão, as células danificadas produzem rapidamente mediadores inflamatórios, como quimiocinas e citocinas, que recrutam leucócitos para o local da lesão. As primeiras células a chegarem nas áreas danificadas são neutrófilos e monócitos e/ou macrófagos, que removem células mortas e detritos, e linfócitos, que produzem citocinas e outros mediadores inflamatórios. Esses mediadores, por sua vez, ativam macrófagos e fibroblastos, perpetuando a inflamação (HAMMERICH *et al.*, 2023).

Na progressão da DHGNA para EHNA, a inflamação hepática é crucial. As CKs são primeiramente ativadas em resposta ao contato com materiais imunológicos e através da sinalização dos receptores do tipo Toll (TLR), como o TLR9, que promove a liberação de IL-1 β , implicada no acúmulo de lipídios,

fibrogênese e morte celular dos hepatócitos. O equilíbrio entre macrófagos pró-inflamatórios (M1) e anti-inflamatórios (M2) é essencial, pois os macrófagos M2 podem induzir a apoptose dos macrófagos M1, diminuindo a progressão das doenças hepáticas gordurosas. Macrófagos IL-10 também ajudam na prevenção da inflamação dos hepatócitos ao promover o catabolismo lipídico (MOAYEDFARD *et al.*, 2022).

Na DHGNA, os macrófagos hepáticos podem se ativar para um tipo M2, que é imunossupressor, mas pró-fibrótico, produzindo TGF- β 1 e IL-13, levando à fibrose. As CKs secretam e respondem a citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, e anti-inflamatórias, como IL-10. Estudos mostram um aumento de CKs CD68+ em pacientes com DHGNA progressiva e de macrófagos ativados em crianças com DHGNA. O influxo de macrófagos no fígado ocorre na fase de esteatose, prevendo uma doença mais grave. Estruturas semelhantes a coroas ao redor de hepatócitos esteatóticos foram observadas, indicando inflamação. Modelos de dieta ricas em gordura e colesterol em camundongos também mostraram infiltração de macrófagos e aumento da inflamação com dietas ricas em gordura e colesterol (MOAYEDFARD *et al.*, 2022).

Em resumo, as células do sistema imunológico, tanto as do sistema inato quanto às adaptativas, tendem a adotar um perfil pró-inflamatório nos fígados com DHGNA e EHNA, desempenhando um papel crucial na evolução dessas condições (MOAYEDFARD *et al.*, 2022).

2.5 FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS

Uma parte considerável da população corre o risco de desenvolver DHGNA progressiva (ou seja, evoluir para EHNA com fibrose avançada ou cirrose) devido à obesidade e resistência à insulina. No entanto, apenas uma pequena parcela daqueles com DHGNA avança para formas mais graves da doença, incluindo o carcinoma hepatocelular. As razões para essa progressão seletiva ainda não são completamente compreendidas, mas a DHGNA é vista como uma doença complexa, cujo desenvolvimento e progressão são atribuídos a variações sutis entre indivíduos. Isso inclui fatores genéticos e ambientais que interagem para definir o fenótipo da doença e determinar sua progressão. Embora fatores ambientais sejam os principais determinantes da presença de DHGNA, fatores genéticos também têm um papel

crucial, influenciando como cada indivíduo responde ao excesso calórico e aos estressores metabólicos resultantes (BRUNT *et al.*, 2015).

Estudos de associação genômica ampla indicam que polimorfismos em genes como *PNPLA3* (proteína 3 contendo o domínio fosfolipase semelhante à patatina) e *TM6SF2* (membro 2 da superfamília da proteína transmembrana seis) estão associados ao desenvolvimento de EHNA. Em particular, os polimorfismos no *PNPLA3* (I148M) são fortemente ligados à esteatose hepática devido ao acúmulo de *PNPLA3* em gotículas lipídicas hepáticas. O polimorfismo no *TM6SF2* reduz a secreção de VLDL, o que está correlacionado com EHNA e fibrose. Outros genes, como o regulador da glucoquinase (*GCKR*), a O-aciltransferase de domínio de membrana 7 (*MBOAT7*) e a 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase (*HSD17B13*), também têm polimorfismos que estão intimamente ligados à suscetibilidade à DHGNA e à progressão para EHNA (ZHU *et al.*, 2021).

A epigenética investiga como os genes são expressos e como as características fenotípicas são alteradas sem mudanças na sequência de DNA. Essas mudanças são resultado de modificações na metilação do DNA, na estrutura das histonas e na organização da cromatina, além de influências dos RNA não codificantes. As alterações epigenéticas são relativamente estáveis e podem ser passadas para a descendência durante a divisão celular, contribuindo para a compreensão de como os fatores ambientais influenciam o fenótipo. Assim, parte da herança de doenças, como a DHGNA, não podem ser atribuídas exclusivamente a variantes genéticas. Ao analisar amostras de fígado de pacientes adultos/pediátricos com DHGNA, observou-se que a intensa metilação de genes como *PNPLA3* e *PPARG*, agrava a condição da doença (ZHU *et al.*, 2021).

Alguns estudos também sugerem que RNAs não codificantes, como miR-122 e miR-125b, cuja expressão é significativamente reduzida em pacientes com DHGNA, podem influenciar a progressão da doença (CHEUNG *et al.*, 2008; ZHI CHUN ZHANG *et al.*, 2015). Além disso, a exclusão seletiva de miR-21 no fígado parece prevenir a esteatose hepática, tornando-se um possível alvo terapêutico para a DHGNA. Mudanças nos padrões de expressão de lncRNAs hepáticos também estão associadas à DHGNA, com aumento do lncRNA hepático un.372 em pacientes com DHGNA e correlação do lncRNA hepático lnc18q22.2 com a gravidade da EHNA. Além disso, estudos em roedores demonstraram a existência de fatores epigenéticos que influenciam o desenvolvimento de células hepáticas fibrogênicas

para cirrose, um fenômeno semelhante ao observado em pacientes com EHNA. Portanto, os mecanismos epigenéticos podem desempenhar um papel na suscetibilidade à EHNA (ESLAM *et al.*, 2018; ZHU *et al.*, 2021).

2.6 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA DHGNA EM CRIANÇAS

Teorias iniciais sobre a patogênese de DHGNA e EHNA foram descritas pela "hipótese dos dois acertos". No início da doença, o "primeiro acerto" envolve um aumento na gordura hepática, caracterizado pelo acúmulo de triglicerídeos no fígado e resistência à insulina, resultando em esteatose hepática quando o acúmulo de gordura no fígado excede 5%. O acúmulo de gordura no fígado está relacionado a uma dieta rica em calorias, estilo de vida sedentário e possivelmente predisposição genética. Posteriormente, ocorre o "segundo acerto", que inclui a ação de citocinas inflamatórias, adipocinas, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. Como o fígado com esteatose é mais vulnerável a esse "segundo acerto", pode ocorrer necroinflamação e fibrose, levando eventualmente à cirrose. No entanto, com o avanço das tecnologias e pesquisas adicionais, essa visão mostrou-se simplista demais para capturar a complexidade da DHGNA humana. Atualmente, a teoria mais aceita é o "modelo de múltiplos acertos", que envolve uma disfunção metabólica mais ampla devido à interação de fatores genéticos e ambientais, bem como mudanças na comunicação entre diferentes órgãos e tecidos, incluindo tecido adiposo, pâncreas, intestino e fígado. No entanto, o acúmulo de gordura no fígado, causado pela obesidade e resistência à insulina, ainda parece representar os "primeiros acertos" (SCHWIMMER *et al.*, 2005; FANG, Y.-L. *et al.*, 2018).

Mesmo antes do nascimento, podem existir fatores que contribuam para o aumento da prevalência de DHGNA entre as crianças. Com o aumento da obesidade em adultos, há uma maior exposição *in utero* à obesidade materna e à resistência à insulina, incluindo diabetes gestacional, que podem alterar a sinalização e a função da placenta, resultando em mudanças epigenéticas fetais que favorecem a esteatose hepática. A disbiose microbiana intestinal, associada à patogênese de DHGNA em crianças e adultos, pode iniciar na primeira infância e persistir ao longo dessa fase, devido ao parto por cesariana, fatores dietéticos maternos e infantis, e à exposição frequente a antibióticos e medicamentos antiácidos (XANTHAKOS *et al.*, 2022).

Um dos principais fatores dietéticos de risco associados à patogênese da DHGNA e sua forma mais grave, a EHNA, é a alta ingestão de frutose, encontrada tanto em açúcares adicionados quanto no xarope de milho com alto teor de frutose. A frutose ingerida é absorvida pela veia porta e entregue em concentrações mais altas ao fígado, onde aumenta a regulação de enzimas que promovem a lipogênese *de novo* hepática. Isso contribui para a esteatose hepática e a resistência à insulina no fígado. O metabolismo da frutose não é inibido pela insulina e continua a estimular a lipogênese *de novo*, mesmo em condições de resistência sistêmica à insulina. Além disso, o metabolismo da frutose prejudica a função mitocondrial, esgotando o trifosfato de adenosina e suprimindo a oxidação de ácidos graxos, o que promove o estresse oxidativo. Dietas ricas em frutose, gordura saturada e colesterol também podem causar disbiose intestinal, o que está associado a um maior risco de desenvolvimento de EHNA mais grave (SOFTIC *et al.*, 2016; XANTHAKOS *et al.*, 2022).

Além disso, crianças costumam se tornar menos ativas ao entrar na adolescência, o que contribui para o desenvolvimento da DHGNA. Em um estudo prospectivo, adolescentes que apresentaram níveis mais altos de atividade física, mensurados por acelerometria aos 12 e 14 anos, tiveram menores chances de desenvolver fígado gorduroso na adolescência (ANDERSON *et al.*, 2016).

A exposição a produtos químicos disruptores endócrinos antes e após o nascimento tem aumentado globalmente nas últimas cinco décadas, e vários desses produtos químicos foram associados ao desenvolvimento da DHGNA. Por exemplo, níveis mais altos de substâncias perfluoroalquil em mães foram associados a níveis elevados de aminotransferase no sangue dos filhos, e maiores concentrações dessas substâncias no sangue estão relacionadas a uma DHGNA histologicamente mais grave em crianças. Além disso, exposições a outras substâncias químicas como arsênio e mercúrio, que podem contaminar os alimentos, também foram associadas ao desenvolvimento de DHGNA em crianças. Comparativamente aos adultos, as crianças estão em maior risco de perturbações metabólicas devido à exposição a produtos químicos disruptores endócrinos durante o desenvolvimento, e também devido ao seu menor tamanho corporal (XANTHAKOS *et al.*, 2022).

Além dos fatores ambientais, crianças que possuem certos polimorfismos genéticos foram relacionadas a um maior risco de desenvolver DHGNA. O principal alelo de risco, tanto em crianças quanto em adultos, é a variante *PNPLA3* I148M,

associada a uma maior predisposição à DHGNA e a uma maior gravidade histológica. O gene *PNPLA3* codifica uma proteína chamada adiponutrina, que possui homologia significativa com enzimas implicadas nos processos de metabolismo lipídico e pode exercer uma atividade lipolítica sobre os triglicerídeos. O alelo 148M da *PNPLA3* está associado a uma menor estimulação da lipogênese *de novo* e menor expressão do fator de transcrição lipogênico SREBP1c, apesar de um aumento substancial no conteúdo de gordura hepática. Por outro lado, a β -oxidação hepática aparentemente não é influenciada pela variante genética da *PNPLA3*. Além disso, o acúmulo de lipídios no fígado em portadores do 148M da *PNPLA3* está associado a uma diminuição na secreção de lipoproteínas ricas em triglicerídeos pelo fígado. Em crianças, essa variante *PNPLA3* está relacionada com o aumento do consumo de açúcares e carboidratos na dieta, fortalecendo a ligação com a gravidade da esteatose hepática. Descobriu-se que crianças de origem hispânica têm uma frequência mais alta desses alelos de risco, enquanto populações com ascendência subsaariana têm uma frequência mais baixa (BUZZETTI; PINZANI; TSOCHATZIS, 2016; XANTHAKOS, 2022).

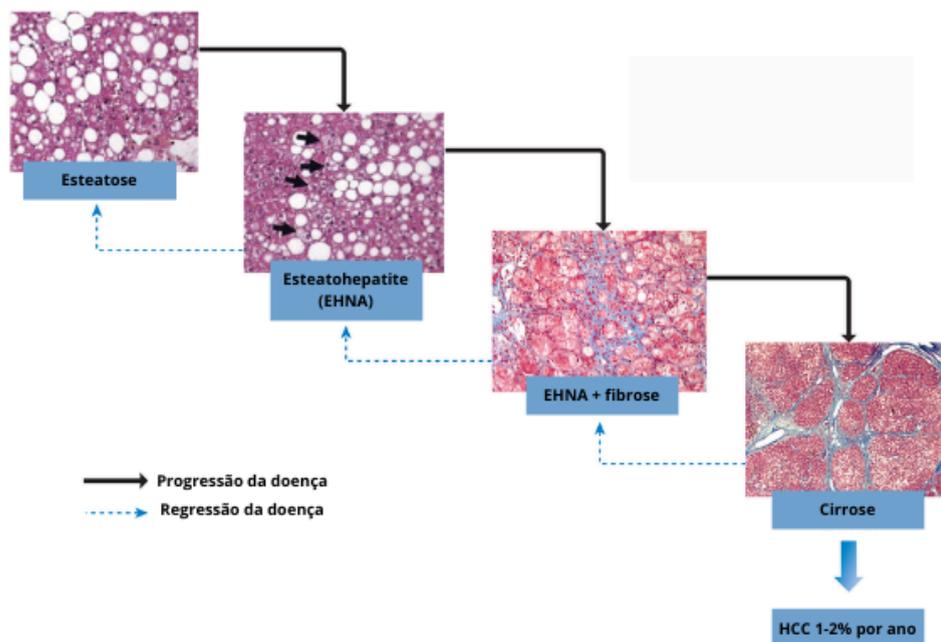
Outro fator significativo no risco de DHGNA é o polimorfismo de nucleotídeo único rs58542926 C>T, que resulta na variante E167K do membro 2 da família da proteína transmembranas 6 superior (TM6SF2). Essa variante de proteína favorece o acúmulo de gordura no fígado ao reduzir a secreção de lipídios mediada por VLDL e aumentar a vulnerabilidade a danos hepáticos tanto em adultos quanto em crianças. Além disso, variantes nos genes que codificam o GCKR e a *MBOAT7* também contribuem para o risco de DHGNA. No caso do GCKR, a falta de inibição da atividade enzimática da glucocinase por frutose-6-fosfato e a lipogênese descontrolada são os mecanismos subjacentes prováveis. Já a redução da expressão proteica do *MBOAT7* leva a uma remodelação alterada de fosfolipídios, provavelmente explicando os efeitos da variante rs641738 *MBOAT7*. Além disso, uma variante do gene que codifica a subunidade reguladora 3B da proteína fosfatase 1 (*PPP1R3B*) parece exercer um efeito protetor contra a DHGNA, desviando a utilização de substratos em hepatócitos da lipogênese *de novo* para a síntese de glicogênio. No entanto, as variantes em *GCKR*, *MBOAT7* e *PPP1R3B* têm um impacto menor no risco de DHGNA do que as variantes *PNPLA3* e *TM6SF2*, e seu efeito sobre o risco de DHGNA em crianças ainda não foi bem estabelecido (NOBILI *et al.*, 2019).

2.7 DIAGNÓSTICO DA DHGNA

O diagnóstico da DHGNA ainda é feito por exclusão, necessitando de evidências de esteatose hepática por meio de imagem ou exame histológico, bem como a ausência de etiologias alternativas, incluindo o consumo de álcool, embora em muitos pacientes tanto componentes metabólicos quanto alcoólicos contribuam para a lesão hepática. No caso da EHNA, caracterizada pela presença de esteatose hepática junto com lesão e inflamação das células do fígado, continua sendo um diagnóstico histológico (CHALASANI et al., 2017; SAIMAN *et al.*, 2022).

Pelo fato da DHGNA não ser uma única doença, mas sim um espectro que vai desde a esteatose simples até a EHNA, com fibrose concomitante e eventual cirrose em alguns pacientes, é essencial entender a progressão da doença e as morbidades hepáticas e extra-hepáticas específicas em cada estágio para um manejo adequado dos pacientes. Embora antes se acreditasse que 20-30% dos pacientes com esteatose ou fígado gorduroso não alcoólico evoluiriam para EHNA e apenas 2-5% desenvolveriam cirrose e doença hepática em estágio terminal, agora sabemos que a doença pode progredir, regredir ou permanecer estável de forma não linear, mesmo no caso da fibrose (figura 4) (SAIMAN *et al.*, 2022).

Figura 4 - Curso clínico da DHGNA

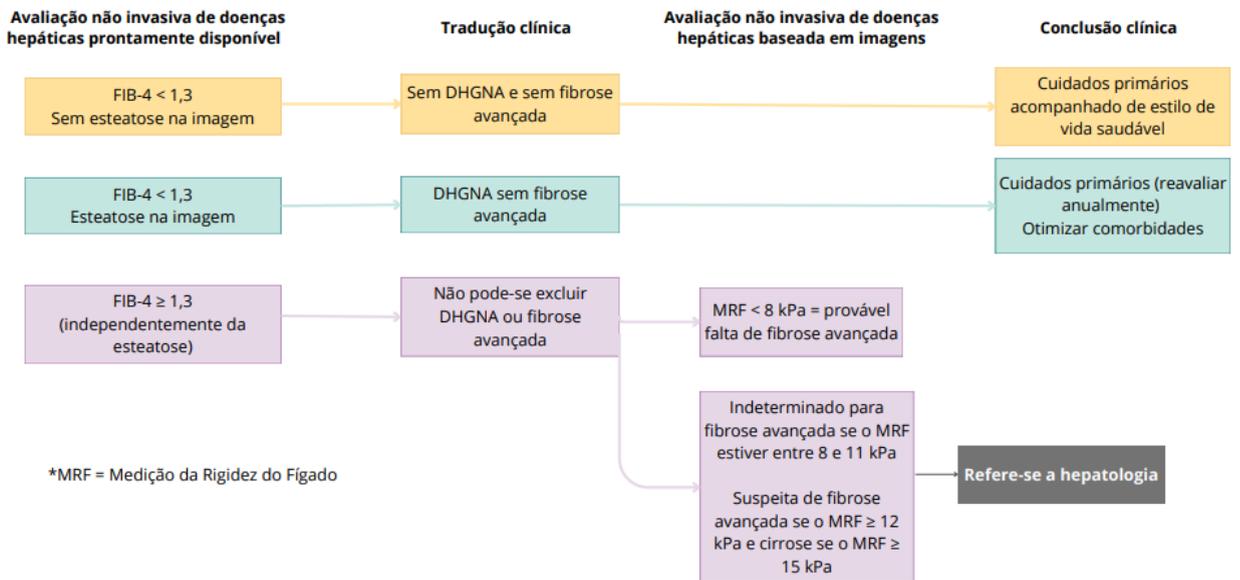


Fonte: Adaptado de SAIMAN, Y *et al.* (2022)

A presença de DHGNA e o risco de EHNA e fibrose devem ser consideradas em três populações: (a) pacientes com marcadores bioquímicos persistentemente elevados, (b) pacientes com múltiplos fatores de risco metabólicos associados à DHGNA (por exemplo, obesidade mórbida) e (c) pacientes com evidência de esteatose em exames de imagem. Evidências recentes indicam que a triagem de populações de alto risco, incluindo pacientes com diabetes tipo 2, utilizando ferramentas de avaliação não invasiva de doenças hepáticas pode ser uma abordagem custo-efetiva para facilitar o diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica. Esta estratégia envolve uma triagem inicial com um painel de química hepática e uma ultrassonografia abdominal, seguida por elastografia hepática, que mede a rigidez hepática. A avaliação de elevações nos parâmetros hepáticos requer uma análise detalhada de outras causas de doença hepática, com especial atenção ao uso de álcool e medicamentos. Exames de sangue também podem ser combinados com medições de rigidez hepáticas facilmente acessíveis, como o índice de fibrose-4 (FIB-4) para fibrose hepática ou o escore de fibrose da DHGNA, para investigar fibrose avançada. Por fim, a esteatose hepática diagnosticada incidentalmente em exames de imagem abdominal é uma ocorrência comum na atenção primária. Nestes pacientes, um perfil cuidadoso de risco metabólico e uma triagem detalhada do uso de álcool devem guiar a necessidade de encaminhamento para especialistas (NOUREDDIN *et al.*, 2020; SAIMAN *et al.*, 2022).

A figura 5 apresenta três cenários que um médico de atenção primária frequentemente encontrará na prática clínica e como abordá-los. É proposto o uso de um escore FIB-4 menor que 1,3 para excluir doença significativa que exigiria encaminhamento para um especialista em fígado (SAIMAN *et al.*, 2022).

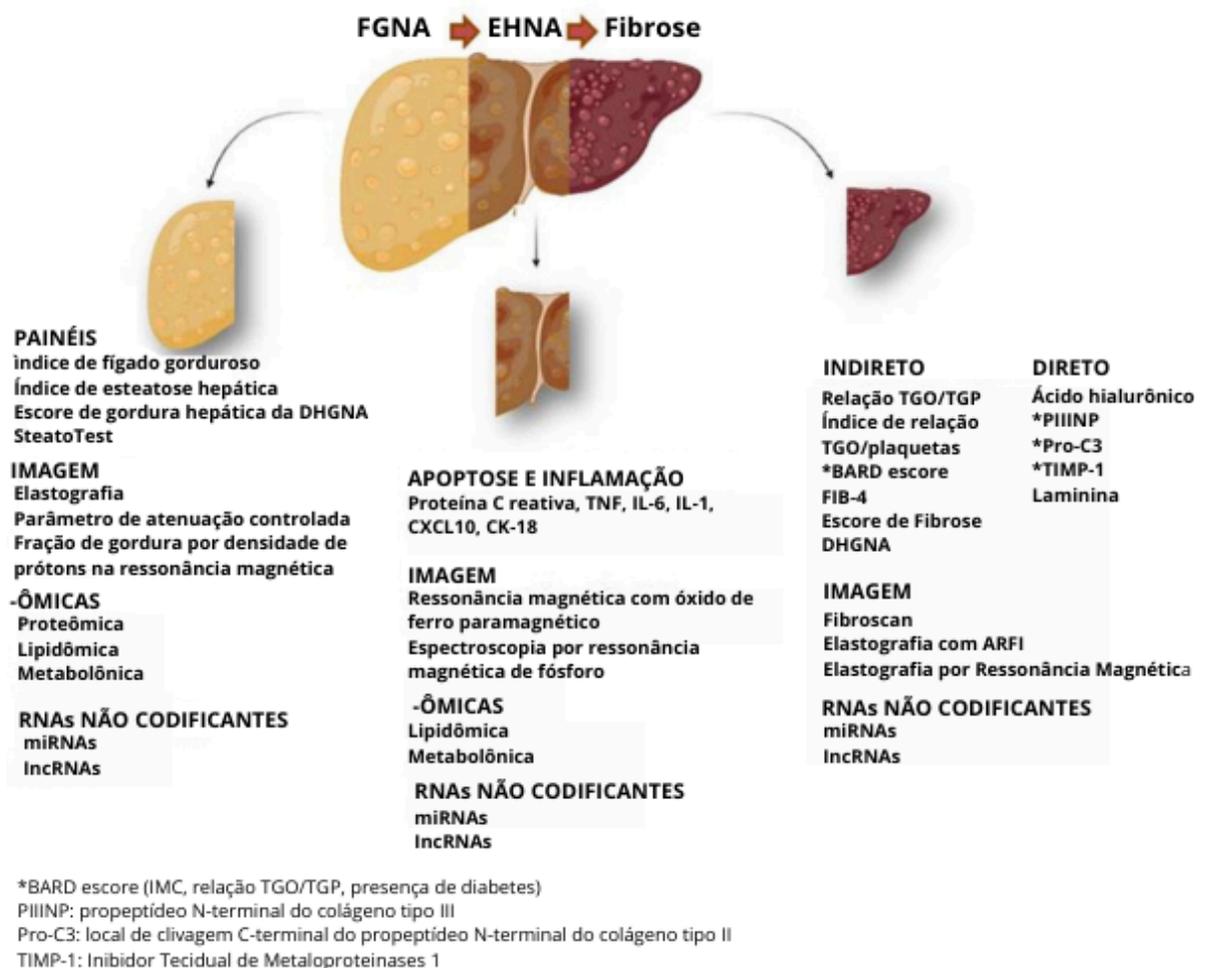
Figura 5 - Ferramenta de tomada de decisão para DHGNA para médicos de atenção primária



Fonte: Adaptado de SAIMAN, Y *et al.* (2022)

Nos últimos anos, uma das metas de pesquisa mais importantes no campo da hepatologia tem sido a identificação de biomarcadores não invasivos que possam distinguir esteatose simples de EHNA, além de estadiar a fibrose (figura 6). Essa questão é de grande relevância devido à alta prevalência de DHGNA na população em geral, à sua possível evolução para doenças mais graves e à dificuldade de realizar biópsias hepáticas em grande escala (DI MAURO *et al.*, 2021).

Figura 6 - Representação esquemática dos principais biomarcadores circulantes na DHGNA



Fonte: adaptado de DI MAURO *et al.* (2021)

2.7.1 Escore de Atividade Histológica da DHGNA (NAS)

O NAS é um sistema de pontuação proposto pelo *NASH Clinical Research Network* (NASH CRN) e foi baseado no conceito de que as lesões necro-inflamatórias e o estágio da fibrose devem ser avaliados separadamente, visto que o primeiro é potencialmente mais reversível do que o segundo (KLEINER *et al.*, 2005; BEDOSSA *et al.*, 2016).

Depois de analisarem vários conjuntos de biópsias, a esteatose, a inflamação lobular e o balonamento foram as lesões que melhor se correlacionaram com os diagnósticos de EHNA. Assim, o NAS foi criado como uma pontuação não ponderada para esteatose (0–3), inflamação lobular (0–3) e balonamento (0–2) (BEDOSSA *et al.*, 2016).

Apesar de o NASH CRN ter enfatizado repetidamente que o valor numérico não deve ser visto como um substituto para o diagnóstico do patologista, ele tem sido usado frequentemente como um critério para diagnosticar EHNA e para a inclusão ou exclusão de pacientes em ensaios clínicos. Considerando que o NAS é presumido como reflexo da atividade da doença, existe uma justificativa para esperar uma correlação estreita entre um NAS elevado e a presença de EHNA. De fato, foi observado que a maioria das biópsias com um NAS total ≥ 5 estava associada ao diagnóstico de esteato-hepatite definida, enquanto a hipótese de EHNA deve ser excluída se NAS for < 3 , apoiando o NAS como um escore de atividade. No entanto, o NAS, por si só, pode não fornecer nenhuma informação prognóstica a longo prazo (EKSTEDT *et al.*, 2006; BEDOSSA *et al.*, 2016).

Uma outra opção é o escore SAF, que avalia separadamente o grau de esteatose (S, de S0 a S3), o grau de atividade (A, de A0 a A4) e o estágio de fibrose (F, de F0 a F4). No escore SAF, a atividade é determinada pela soma dos escores semiquantitativos de inflamação lobular (0–2) e balonamento hepatocelular (0–2). A lógica por trás desse escore vem diretamente de sua definição, e estabelecer um limite em 2 para o escore de atividade permite distinguir com segurança quase todos os casos de EHNA quando $A \geq 2$. O escore SAF facilita a compreensão para patologistas e hepatologistas. Além disso, esse escore pode ser aplicado a qualquer combinação de esteatose, fibrose e atividade, especialmente aquelas combinações que não podem ser facilmente classificadas como DHGNA ou EHNA: esteatose com inflamação lobular esporádica, esteatose e fibrose sem lesão de balonamento ou inflamação lobular, cirrose sem esteatose, entre outros. No entanto, a relevância clínica e prognóstica do escore SAF ainda precisa ser comprovada (BEDOSSA *et al.*, 2012; BEDOSSA, 2016).

2.7.2 Diagnóstico da DHGNA em Crianças

Determinar o diagnóstico e a gravidade da doença, além de monitorá-la ao longo do tempo, continua sendo um grande desafio para os pediatras que atendem o número crescente de crianças com DHGNA. O diagnóstico precoce da DHGNA é crucial em todas as idades, mas é especialmente importante em crianças obesas, que estão em risco devido à tendência da doença de progredir tanto em adolescentes quanto em adultos jovens. Além disso, embora ainda não tenha sido

amplamente estudado, tem-se acreditado que a detecção precoce da doença pode influenciar significativamente a escolha do tratamento, resultando em melhores resultados a longo prazo (NOBILI *et al.*, 2019).

Crianças obesas, muitas das quais apresentam características da síndrome metabólica, devem ser priorizadas para a avaliação de DHGNA. No entanto, a primeira linha de triagem diagnóstica deve, sem dúvida, utilizar testes menos invasivos e não invasivos. O principal objetivo dos testes de triagem, como a avaliação da susceptibilidade genética e dos biomarcadores circulantes, é detectar precocemente a doença em um grande número de indivíduos com fatores de alto risco. Em contrapartida, o propósito de um teste diagnóstico, como a imagem, é confirmar a presença ou ausência da doença. A análise de custo-eficácia desses testes pode ser uma área promissora para futuras pesquisas. Infelizmente, devido à falta de dados robustos sobre a progressão natural da doença e os resultados a longo prazo em crianças, é inviável realizar qualquer análise de custo-eficácia para a triagem generalizada de DHGNA em crianças obesas (NOBILI *et al.*, 2019).

A biópsia hepática continua sendo o padrão-ouro para avaliar os danos hepáticos relacionados à DHGNA, pois permite aos clínicos avaliar o estágio da fibrose e esteatohepatite com maior precisão em comparação com outras técnicas. Os principais objetivos da biópsia hepática em uma criança com DHGNA são confirmar ou excluir esse diagnóstico, verificar a presença de outras doenças hepáticas concomitantes e quantificar o grau de dano hepático. Como a biópsia hepática é invasiva, ela deve ser considerada apenas em crianças que realmente se beneficiariam desse exame. As diretrizes da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) e da Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (NASPGHAN) indicam os seguintes critérios para realizar uma biópsia hepática quando há suspeita de EHNA: (i) exclusão de outras doenças tratáveis; (ii) suspeita de doença hepática avançada; (iii) antes de um tratamento medicamentoso ou cirúrgico; e (iv) como parte de um protocolo ou ensaio clínico. O uso da biópsia hepática na prática clínica diária gera debate entre pediatras porque a DHGNA na infância tem um bom prognóstico e, portanto, os riscos associados à biópsia hepática podem superar os benefícios clínicos (MOSCA *et al.*, 2020).

Além da biópsia hepática, a fibrose hepática em crianças pode ser detectada por meio de uma combinação de características clínicas e laboratoriais, marcadores

bioquímicos avançados ou técnicas de imagem. Para a prática clínica, foram desenvolvidos escores simples de fibrose para avaliar a fibrose em crianças com DHGNA, como o índice de fibrose DHGNA pediátrico (PNFI), elaborado em uma coorte italiana por Nobili *et al.*, ou o escore de fibrose DHGNA pediátrico (PNFS), que possui uma precisão relativamente alta para fibrose avançada e incorpora determinantes simples como fosfatase alcalina, γ GT e plaquetas (NOBILI *et al.*, 2009; ALKHOURI *et al.*, 2014; NOBILI; SOCHA, 2018).

2.8 TRATAMENTOS DA DHGNA

Apesar de atualmente não haver um tratamento padrão para a DHGNA, as diretrizes de prática clínica da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD) e Associação Europeia para o Estudo da Obesidade (EASO) e as Diretrizes de Prática da Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD) afirmam claramente que as mudanças no estilo de vida podem levar a uma perda de peso de 5-10% nos pacientes com DHGNA com sobrepeso/obesidade. Ademais, as diretrizes do Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (NICE) também recomendam mudanças no estilo de vida como a primeira opção de tratamento para pacientes com DHGNA. Logo, pode-se dizer que a base para o tratamento da DHGNA é uma dieta racional e a intervenção de exercícios físicos (GLEN *et al.*, 2016; CHALASANI *et al.*, 2017; RONG *et al.*, 2022).

Para pacientes obesos que não respondem a dieta e não conseguem perder peso através de exercícios, uma opção de tratamento é a cirurgia bariátrica, sendo também uma alternativa recomendada principalmente para adolescentes, de acordo com o Comitê Pediátrico da Sociedade Americana de Cirurgia Metabólica e Bariátrica (ASMBS) (PRATT *et al.*, 2018; RONG *et al.*, 2022).

Entretanto, a intervenção na dieta e no estilo de vida frequentemente não consegue ser eficaz ou mantida a longo prazo na maioria dos pacientes. Aqueles que não respondem bem às mudanças no estilo de vida ou que já apresentam doença avançada, com fibrose significativa, necessitam de tratamentos medicamentosos direcionados para melhorar a inflamação hepática, a fibrose e a esteato-hepatite (RAZA *et al.*, 2021).

Sabe-se que a resistência à insulina desempenha um papel fundamental no

desenvolvimento da DHGNA, por isso medicamentos antidiabéticos, como as tiazolidinedionas, metformina e a azemiglitazona, são constantemente utilizados no tratamento clínico de pacientes adultos/pediátricos que têm diabetes mellitus tipo 2 e DHGNA (ALI *et al.*, 2021).

Medicamentos para abaixar o colesterol, como a estatinas, não demonstram benefícios na histologia hepática em pacientes com EHNA, e, por isso, não são recomendados atualmente para o tratamento desta condição. No entanto, em pacientes com DHGNA e comorbidades metabólicas concomitantes, o uso de estatinas é recomendado para prevenir desfechos cardiovasculares. Fatores de transcrição nuclear também são vistos como potenciais terapêuticos para tratar a EHNA (RAZA *et al.*, 2021).

Também há evidências de que os hormônios peptídicos das células de *Langerhans* do intestino delgado distal atuam como incretinas, promovendo a liberação de insulina pelas células beta do pâncreas. Esses hormônios incretínicos intestinais são potenciais alvos para o tratamento da EHNA (RAZA *et al.*, 2021).

Apesar disso, as opções de tratamento para pacientes com DHGNA ainda são escassas e apenas a vitamina E e o PPAR- γ , Pioglitazona, são recomendados para pacientes selecionados tanto pela EASL quanto pela AASLD (PATERNOSTRO; TRAUNER, 2022).

A pioglitazona, um derivado das tiazolidinedionas, é um agonista do PPAR γ que melhora a resistência à insulina e otimiza o metabolismo da glicose e dos lipídios no diabetes tipo 2, além disso eles também podem regular a ativação de células inflamatórias e processos fibróticos. Dessa forma, ao se ligarem ao PPAR- γ , as glitazonas modulam a ação da insulina, o metabolismo da glicose e dos lipídios, bem como a inflamação e a biologia do tecido adiposo (LIAN; FU *et al.* 2021; (MANTOVANI; DALBENI, 2021)

Em relação à DHGNA pediátrica as modificações no estilo de vida para induzir a redução de peso através de dieta e atividade física também continuam sendo a principal abordagem. Estudos pediátricos que analisaram alterações dietéticas no estilo de vida e a perda de peso indicam que intervenções que levam a uma perda de peso duradoura estão ligadas a melhorias nos níveis de transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP), na ecogenicidade hepática e na histologia do fígado. Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo uma equipe composta por nutricionista, psicólogo e fisiologista do exercício, pode

aumentar as taxas de sucesso das intervenções de estilo de vida. Entretanto as intervenções no estilo de vida são em grande parte mal sucedidas levando a um foco em intervenções farmacológicas, como a vitamina E, ômega-3 e probióticos (NOBILI *et al.*, 2019).

2.8.1 Vitamina E e Intervenção na DHGNA

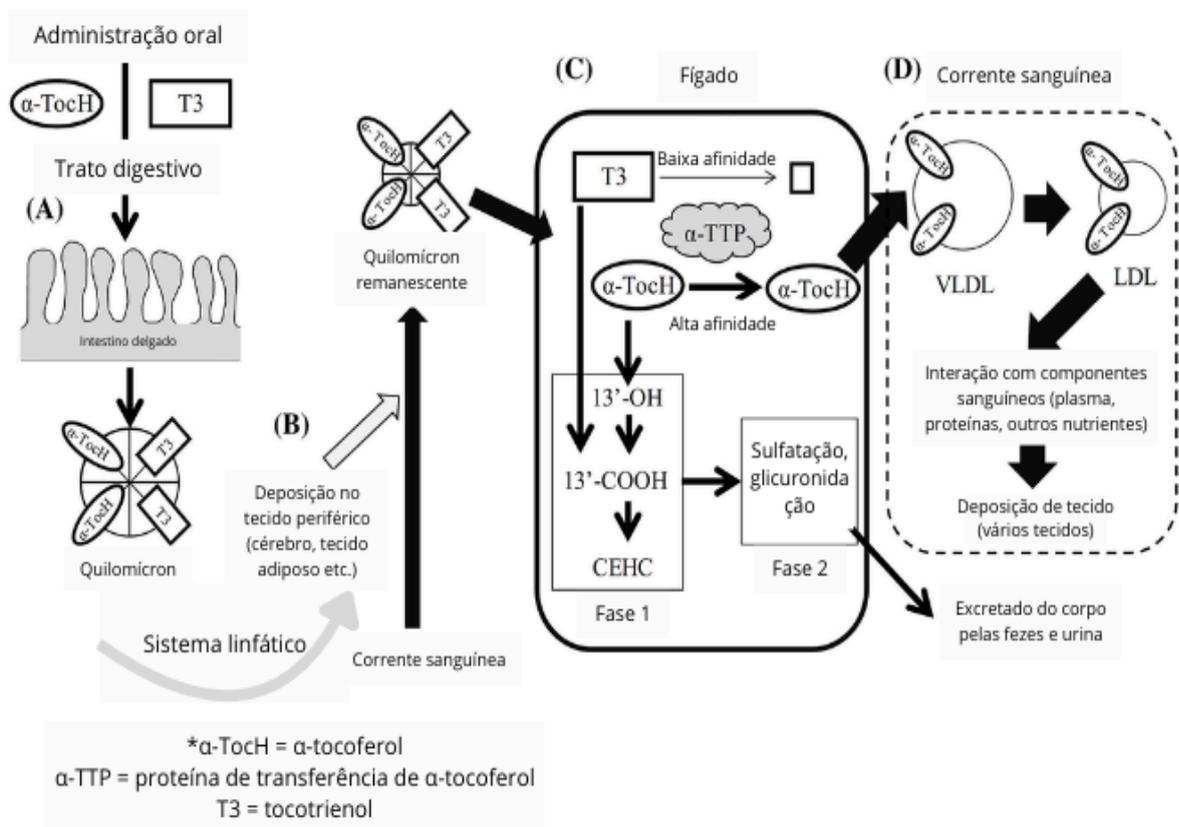
A vitamina E é um nutriente essencial descoberto por Evans e Bishop em 1922, inicialmente chamado de "fator X" ou "fator anti-esterilidade" devido ao seu papel na reprodução de ratos. Em 1924, Sure reclassificou esse componente como "vitamina E", já que as vitaminas A, B, C e D tinham sido identificadas anteriormente. Doze anos depois, Evans e sua equipe isolaram a vitamina E do óleo de gérmen de trigo, nomeando-a " α -tocoferol (α -Toch)", nome derivado das palavras gregas *tocos* (parto), *phero* (portar) e *ol* (álcool). A estrutura química e o método de síntese do α -Toch foram desenvolvidos em 1938. Em contrapartida, o tocoferol, uma forma insaturada da vitamina E com uma cadeia lateral isoprenóide, foi isolado pela primeira vez do látex da seringueira *Hevea brasiliensis* por Whittle e colaboradores em 1966 (EVANS, H. M. *et al.*, 1922; SURE *et al.*, 1924; EVANS *et al.*, 1936; WHITTLE *et al.*, 1966; MIYAZAWA, T. *et al.*, 2019).

A vitamina E é o termo coletivo para quatro tocoferóis (α -, β -, γ - e δ -tocoferóis) e quatro tocotrienóis (α -, β -, γ - e δ -tocotrienóis) encontrados nos alimentos. Apesar de todas as quatro formas terem atividade antioxidante, nem todas podem ser interconvertidas, apenas o α -tocoferol atende à necessidade humana de vitamina E (TRABER, 2007).

De modo geral, nozes e óleos vegetais são ricos em tocoferóis, enquanto a cevada, a aveia, o óleo de palma, o farelo de arroz, o centeio e o gérmen de trigo são ricos em tocotrienóis. Além disso, fontes naturais de ambos os isômeros da vitamina E também estão presentes em outros alimentos diários, como frutas, frutos do mar, queijos e ovos. A administração oral de vitamina E de fontes naturais leva à formação de micelas com ácidos biliares, colesterol, fosfolipídios e triacilglicerol, permitindo que a vitamina E chegue ao lúmen intestinal (figura 7A). Essas micelas são então absorvidas pelas células intestinais. Quando a vitamina E chega ao vaso lactífero, forma quilomícrons com colesterol, fosfolipídios e triacilglicerol. Os quilomícrons contendo vitamina E circulam pelo sistema linfático até a corrente

sanguínea via ducto torácico. Uma teoria revisada por Peh *et al.* sugere que a vitamina E atinge tecidos periféricos, como tecido adiposo, ossos, diafragma, coração, intestino, fígado, pulmões, mesentério, músculos, cavidade nasofaríngea, tecidos parenquimatosos do cérebro, trato respiratório e pele através do sistema linfático (figura 7B). Estudos indicam que a proporção dos isômeros de vitamina E no quilomícron é quase idêntica à composição da vitamina E nos alimentos ingeridos. O quilomícron contendo vitamina E chega ao fígado, onde é absorvido pela VLDL e liberado na corrente sanguínea (figura 7D). Durante essa transição do fígado para a corrente sanguínea, o α -tocoferol é preferencialmente liberado devido à presença da proteína de transferência de α -tocoferol (α -TTP) no fígado. O isômero da vitamina E que não se liga à α -TTP é metabolizado nas fases I (catabolismo e encurtamento da cadeia lateral) e II (sulfatação e glucuronidação) do metabolismo. Esses metabólitos são então excretados do corpo pelas fezes e urina (figura 7C) (PEH *et al.*, 2016; MIYAZAWA, T. *et al.*, 2019).

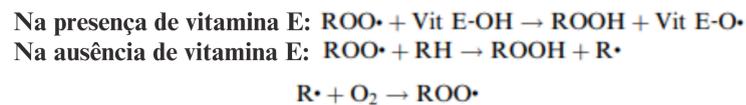
Figura 7 - Metabolismo da vitamina E via administração oral



Fonte: Adaptado de MIYAZAWA, T. *et al.* (2019)

A vitamina E funciona *in vivo* como um potente sequestrador de radicais peroxila e inibe a peroxidação lipídica. Os radicais peroxila ($\text{ROO}\cdot$) reagem 1000 vezes mais favoravelmente com α -tocoferol (Vit E-OH) do que com ácidos graxos poliinsaturados (RH). O grupo hidroxila fenólico do tocoferol reage com um radical peroxila orgânico para formar o hidroperóxido orgânico correspondente (ROOH) e o radical tocoferoxil. O radical tocoferoxil (Vit E-O \cdot) reage com a vitamina C (ou outros redutores que atuam como doadores de hidrogênio, AH), oxidando estes últimos e retornando a vitamina E ao seu estado reduzido (figura 8). Embora muitos antioxidantes sejam encontrados na natureza, a vitamina E é um dos mais amplamente distribuídos. A vitamina E é encontrada em estruturas ricas em lipídios, como o retículo sarcoplasmático, onde sequestra radicais livres produzidos pelas mitocôndrias, reduzindo assim a peroxidação lipídica e o dano às membranas (MUSTACICH *et al.*, 2007; HIGGINS *et al.*, 2020).

Figura 8 - Interação entre a vitamina E e radicais peroxilas



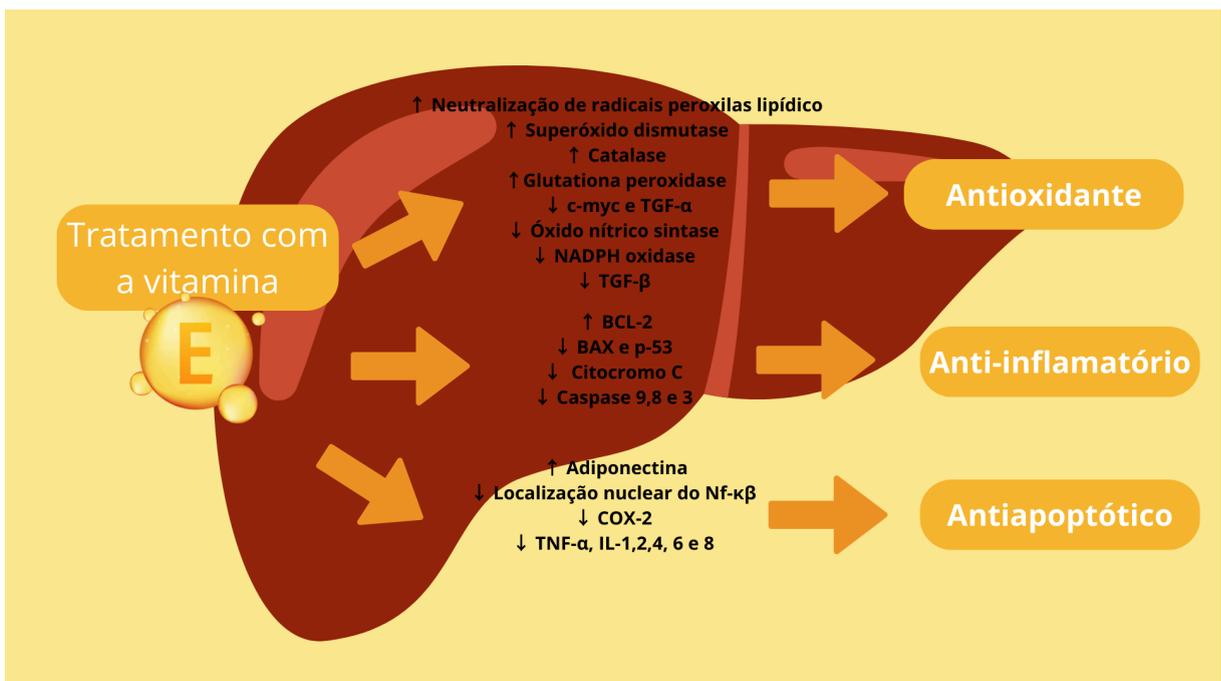
Fonte: Adaptado de MUSTACICH *et al.* (2007)

A vitamina E também interage com outras estruturas celulares, promovendo um ambiente antioxidante. A presença de vitamina E aumenta os níveis da enzima antioxidante superóxido dismutase no organismo, que é essencial para decompor os radicais superóxido em oxigênio ou peróxido de hidrogênio. Esse aumento na atividade antioxidante também se estende a outras enzimas como a catalase e a glutathiona peroxidase. Através da regulação da expressão genética, a vitamina E na dieta pode reduzir a expressão de genes como c-myc e fator de crescimento transformador-alfa, resultando na diminuição da produção de óxido nítrico sintase (NOS) e da forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase, ambos contribuindo significativamente para o estresse oxidativo. Além disso, a vitamina E tem a capacidade de inibir a peroxidação lipídica e a expressão do fator de crescimento transformador-beta, cuja atividade tem sido associada à fibrose hepática e à apoptose de hepatócitos, principalmente por meio da ativação das células estreladas hepáticas (AHSAN *et al.*, 2014; DEBBABI *et al.*, 2016;

PERUMPAIL *et al.*, 2018).

Além de suas capacidades antioxidantes, a vitamina E possui outros efeitos terapêuticos que podem retardar a fibrose hepática e potencialmente prevenir a cirrose. Isso ocorre através da modulação da resposta inflamatória, lesões celulares, sinalização e proliferação celular. Estudos indicam que a suplementação com vitamina E está associada ao aumento dos níveis de mRNA e proteína de adiponectina. A adiponectina é uma molécula importante que ajuda a suprimir a síntese de ácidos graxos no fígado e a reduzir a inflamação em pacientes com EHNA. A vitamina E também desempenha um papel crucial nas vias de morte celular e apoptose. Pesquisas recentes mostram que ela diminui as taxas de apoptose, aliviando o potencial de membrana mitocondrial intracelular, aumentando os níveis da proteína antiapoptótica BCL-2 e reduzindo os níveis das proteínas pró apoptóticas BAX e p53. Além disso, a vitamina E reduz a atividade da caspase-9 e do citocromo C na via de apoptose mitocondrial, assim como da caspase-8 e caspase-3 na via apoptótica Fas/FasL. Ao prevenir a localização nuclear do NF- κ B, diminuir a expressão da COX-2 e suprimir a expressão das citocinas TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 e IL-8, a vitamina E pode atenuar a resposta inflamatória na DHGNA (figura 9) (NAN *et al.*, 2009; JIN *et al.*, 2014; PERUMPAIL *et al.*, 2018).

Figura 9 - Os efeitos da vitamina E em pacientes com EHNA



Fonte: Próprio autor (PERUMPAIL *et al.*, 2018)

Como antioxidante, a vitamina E inibe a produção de EROS, que estão envolvidas no desenvolvimento da esteato-hepatite. No ensaio PIVENS (*Pioglitazone Versus Vitamin E Versus Placebo for the Treatment of Non-Diabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis*), a terapia com vitamina E resultou em uma melhora clínica significativa na EHNA (43% vs. 19%, $P = 0,001$), enquanto a pioglitazona não teve o mesmo efeito (34% vs. 19%, $P = 0,04$). Tanto a vitamina E quanto a pioglitazona melhoraram significativamente a gravidade da esteatose hepática, inflamação lobular e balonização hepatocelular, mas não afetaram a fibrose (SANYAL *et al.*, 2010; NAGASHIMADA; OTA, 2018).

No ensaio TONIC, tanto a metformina quanto a vitamina E mostraram melhorias na histologia hepática, especificamente na balonização hepatocelular e na pontuação de atividade da DHGNA em crianças e adolescentes com EHNA, em comparação com o placebo. No entanto, nem a metformina nem a vitamina E reduziram os níveis de alanina aminotransferase ou melhoraram a esteatose, inflamação ou fibrose na EHNA (LAVINE, 2011; NAGASHIMADA; OTA, 2018).

Apesar de já se terem diversos estudos sobre o uso da vitamina E na DHGNA, ainda é necessário um entendimento detalhado dos mecanismos patogénéticos da doença para possibilitar o desenvolvimento de novas estratégias preventivas e terapêuticas, trazendo estudos que devem se concentrar na fisiopatologia da DHGNA e na utilidade potencial de micronutrientes para sua prevenção e tratamento (NAGASHIMADA; OTA, 2018).

2.9 MARCADORES BIOQUÍMICOS NA DHGNA

Vários parâmetros bioquímicos estão associados à DHGNA e podem ser utilizados como preditores para identificar indivíduos em risco de desenvolver DHGNA e comorbidades relacionadas. Pesquisas anteriores em adultos identificaram os seguintes fatores de risco para EHNA: sexo masculino, níveis elevados de TGP, TGO, γ GT, fosfatase alcalina, ácido úrico e triglicerídeos; diabetes tipo II, hipertensão e níveis elevados de proteínas séricas de fase aguda, como a proteína C-reativa (MAFFEIS *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2018; VADARLIS *et al.*, 2022).

Em relação às crianças, os principais preditores bioquímicos são as transaminases TGP e TGO, o ácido úrico, a glicose em jejum e o índice de massa

corporal (IMC) (MOHAMED et al., 2020).

Segundo Kim *et al.*, os níveis elevados de γ GT e ácido úrico no soro são marcadores bioquímicos eficazes para prever o surgimento precoce da DHGNA em crianças pequenas com obesidade. Por outro lado, apenas os níveis séricos de γ GT foram associados à presença de DHGNA em adolescentes. Outro estudo realizado por Jain *et al.*, concluiu que os parâmetros clínicos e bioquímicos associados a um risco maior de DHGNA foram maior IMC e níveis elevados de TGP e o Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina (HOMA-IR) (KIM et al., 2018; JAIN, V. *et al.*, 2018).

Recomenda-se a realização de ultrassonografia abdominal ou ressonância magnética abdominal para a detecção precoce de DHGNA em crianças pequenas com obesidade que apresentem níveis anormalmente elevados de γ GT e ácido úrico. A aplicação clínica desses achados é valiosa no diagnóstico de DHGNA suspeita nessa população. Além disso, a triagem para DHGNA deve ser incluída na avaliação de todos os adolescentes com sobrepeso, especialmente quando um ou marcadores de risco estão presentes (KIM *et al.*, 2018; JAIN, V. *et al.*, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia da suplementação com vitamina E em pacientes pediátricos com a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) através de uma revisão sistemática e meta-análise.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os níveis de marcadores bioquímicos em crianças com DHGNA tratados ou não com a vitamina E;
- Avaliar os dados antropométricos em crianças com DHGNA tratadas ou não com a vitamina E;
- Avaliar os achados histológicos em crianças com a DHGNA tratadas ou não com a vitamina E.

4 METODOLOGIA

4.1 PROTOCOLO E REGISTRO

O presente estudo foi elaborado e relatado de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), por meio da análise de artigos científicos que respondem à seguinte pergunta orientadora: "A suplementação de vitamina E é eficaz em pacientes pediátricos com a doença hepática gordurosa não alcoólica?". O protocolo do estudo foi inserido no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas PROSPERO (número de registro: CRD42024554364) (PAGE *et al.*, 2021).

4.2 FONTES DE INFORMAÇÃO

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada no PubMed (Medline), na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no Scopus para estudos em inglês, avaliando a eficácia da vitamina E no tratamento da doença hepática gordurosa não-alcoólica em crianças. Para identificar publicações elegíveis, utilizamos o MeSH (*Medical Subject Headings*) apenas na plataforma PubMed, e para o Scopus e BVS, termos de busca avançada. As buscas incluíram combinações das seguintes palavras-chave: *therapy, antioxidant, vitamin E, alpha-tocopherol, NAFLD, Non-alcoholic fatty liver disease*.

A elegibilidade foi avaliada inicialmente pela triagem dos títulos e resumos de todos os artigos selecionados. Caso os resumos não contivessem as informações necessárias, o texto completo dos artigos seria revisado. Os estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão sistemática.

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os estudos incluídos atenderam aos seguintes critérios: (1) crianças entre 0 e 17 anos com DHGNA submetidas a um protocolo de vitamina E e (2) estudos comparativos contendo ensaios clínicos randomizados e estudos de caso-controle. Os critérios de exclusão foram estudos incompletos (sem informações diagnósticas

adequadas ou dados disponíveis para análise), estudos não relevantes para a avaliação do tratamento com vitamina E na DHGNA, estudos que incluíam adultos (pessoas acima de 17 anos), estudos com alto risco de viés, tipos de estudo como relatos de casos, revisões, cartas, meta-análises, comentários, editoriais, protocolos e experimentos em animais.

Após a seleção dos estudos, os dados descritivos de cada um foram extraídos e organizados em uma planilha para garantir a padronização dos resultados. As informações registradas incluíram o autor, o ano do estudo, a idade e o IMC dos pacientes participantes, as intervenções aplicadas, a duração do ensaio e os desfechos de interesse.

4.4 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS

Os dados foram coletados separadamente por dois pesquisadores, seguindo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. As publicações foram inicialmente avaliadas com base em seus títulos e resumos, e depois, nas etapas seguintes, analisadas integralmente. Após uma avaliação crítica, as publicações selecionadas foram incluídas na revisão sistemática. Não houve tentativa de contato com os autores para obter informações adicionais além das já publicadas, e qualquer divergência foi resolvida por consenso ou mediação. Todos os dados coletados foram sistematicamente organizados e apresentados em tabelas para análise.

A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando a escala de Jadad, que tem uma pontuação máxima de 5. O risco de viés foi classificado como alto ou baixo com base em três critérios: randomização (geração de uma sequência aleatória e alocação dos participantes), cegamento (comparabilidade dos grupos e determinação dos desfechos) e desempenho (perda ou exclusão de participantes e suas justificativas). Cada item incluía uma série de perguntas que os pesquisadores deveriam responder (JADAD *et al.*, 1996). Considerou-se que um estudo apresentava menor risco de viés se alcançasse pelo menos 3 pontos na escala.

4.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

O software Review Manager 5.4.1 foi empregado para analisar e visualizar os dados. Para desfechos contínuos, foram calculadas as diferenças médias

padronizadas (DMP) e os intervalos de confiança (IC) de 95% para cada estudo. Além disso, foram registrados o tamanho da amostra por grupo (N), os valores médios e os desvios padrão (DP).

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram inicialmente recuperados seiscentos e oitenta artigos potenciais pela estratégia de busca. Após a aplicação dos filtros restaram oitenta e três. Eliminando-se as duplicatas e os registros excluídos pelo título, quarenta e nove publicações foram cuidadosamente avaliadas quanto à elegibilidade. Dessas, foram excluídas as que não atendiam ao objetivo da revisão sistemática. No total, nove estudos de intervenção preencheram os critérios de inclusão (figura 10), porém considerando a escala de Jadad, oito apresentaram baixo risco de viés para randomização (pontuação maior ou igual a 3), cegamento e desempenho, os quais foram considerados para a revisão (figura 11).

Figura 10 - Fluxograma da estratégia de busca sistemática da literatura e seleção dos estudos

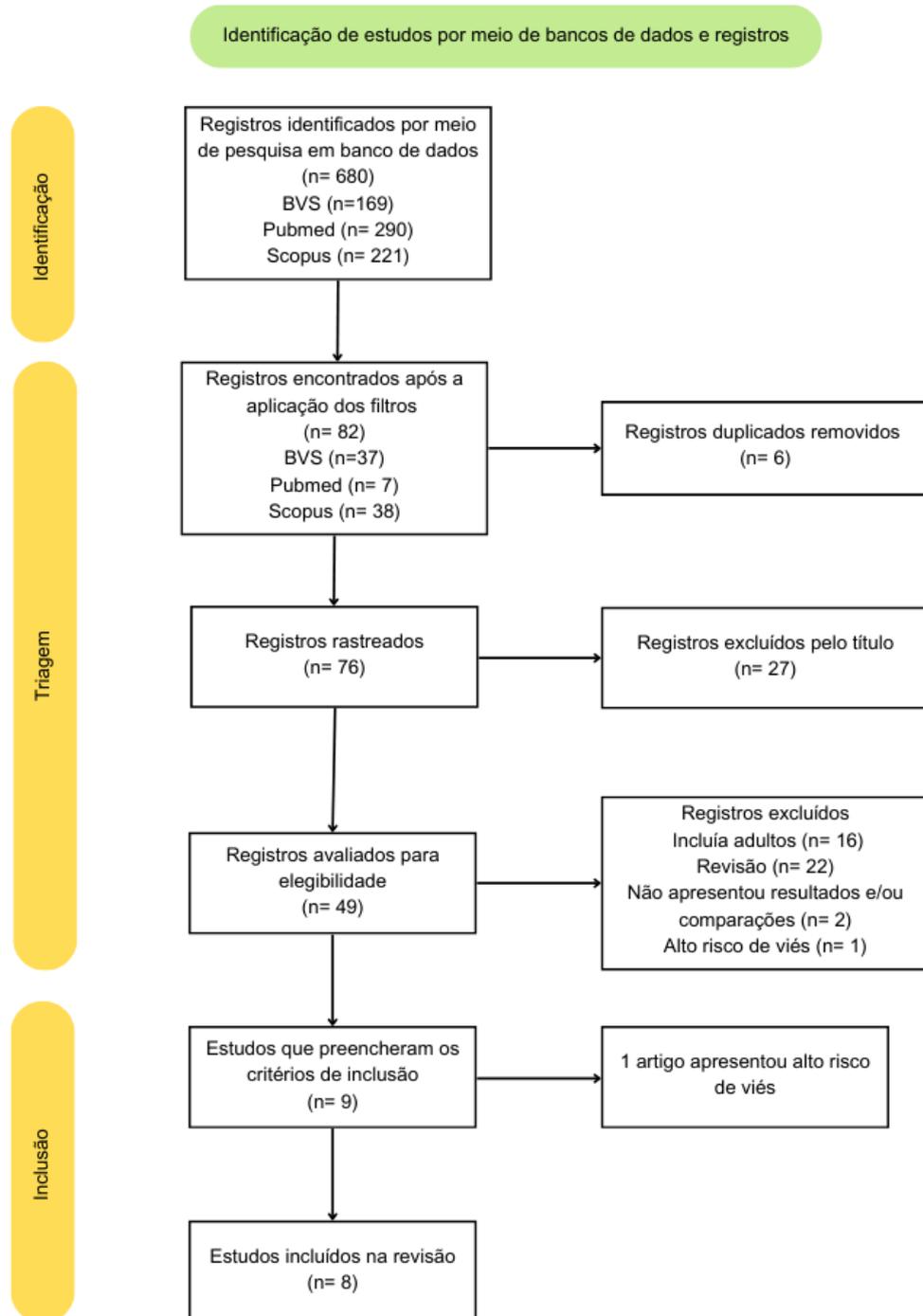


Figura 11 - Avaliação do risco de viés

	VAJRO et al., 2004	NOBILI et al., 2006	NOBILI et al., 2008	WANG et al., 2008	LAVINE et al., 2011	DARENSKAYA et al., 2019	NOBILI et al., 2019	MOSCA et al., 2020	GAWRIEH et al., 2021
O estudo foi descrito como randomizado?	1	0	1	0	1	0	1	1	1
A randomização foi descrita e é adequada?	1	1	1	1	1	0	1	1	1
Houve comparações e resultados?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Foram descritas as perdas e exclusões?	1	1	1	1	1	0	1	0	1
Pontuação total	5	4	5	4	5	2	5	4	5

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA PESQUISA

Conforme mostrado na tabela 1, os estudos foram realizados em vários países, a maioria sendo da Itália. Os anos de publicação variaram de 2004 a 2021. A idade média dos pacientes variou entre 3 a 18,8 anos.

Tabela 1 - Distribuição dos estudos sobre DHGNA por país, ano de publicação e faixa etária dos pacientes

Estudo	País	Número de participantes e idade*
Vitamin E Treatment in Pediatric Obesity-Related Liver Disease: A Randomized Study VAJRO et al., 2004	Itália	n=28 Grupo placebo + dieta: 9.88 ± 3.97 Grupo vitamina E + dieta: 10.7 ± 3.45
Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease NOBILI et al., 2006	Itália	n=88 Grupo placebo + dieta: 12.36 ± 3.02 Grupo dieta + vitamina E + vitamina C: 12.07 ± 3.29
Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial NOBILI et al., 2008	Itália	n=53 Grupo placebo: 11.7 (6.2–18.8) Grupo vitamina E + vitamina C: 12.8 (5.7–17.1)

Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children WANG et al., 2008	China	n=76 Grupo controle: 14.04 ± 1.8 Grupo intervenção no estilo de vida: 13.4 ± 2.5 Grupo vitamina E: 13.4 ± 1.6
Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial LAVINE et al., 2011	EUA	n=173 Grupo placebo: 12.9 (2.6) Grupo vitamina E: 13.4 (2.3) Grupo metformina: 13.1 (2.4)
The antioxidant effects of Hydroxytyrosol and Vitamin E on pediatric NAFLD, in a clinical trial: a new treatment? NOBILI et al., 2019	Itália	n=10 Grupo placebo: 12.9 (2.7) Grupo vitamina E + Hidroxitiroso: 12.5 (2.9)
Antioxidant activity of Hydroxytyrosol and Vitamin E reduces systemic inflammation in children with paediatric NAFLD MOSCA et al., 2020	Itália	n=70 Grupo placebo: 12.9 (2.7) Grupo vitamina E + Hidroxitiroso: 12.5 (2.9)
Relationship of Enhanced Liver Fibrosis Score with Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease Histology and Response to Vitamin E or Metformin GAWRIEH et al., 2021	Vários países	n=166 13.1 ± 2.4

*Idade em intervalo, média ou desvio padrão

Na tabela 2 é possível visualizar a quantidade de pacientes que participou de cada estudo, variando de 28 a 173; os tipos de intervenções, entre eles vitamina E, vitamina C, metformina e dieta; o tempo de tratamento e os principais resultados.

Tabela 2 - Resumo dos principais resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo	Tempo e intervenção	Resultados
VAJRO et al., 2004	5 meses Grupo 1: dieta + placebo por 5 meses Grupo 2: dieta + vitamina E oral (400)	As variações nos níveis de TGP e a porcentagem de pacientes com valores normalizados foram semelhantes entre os grupos. O desaparecimento do fígado brilhante ocorreu apenas em pacientes que perderam peso, sendo duas vezes mais comum no grupo 1. Surgiram dois subgrupos: um com normalização dos valores de TGP pela dieta (n = 6) e outro pela vitamina E (n = 7). As mudanças

	mg/d × 2 meses, 100 mg/d × 3 meses)	nos níveis de TGP foram semelhantes no mês 2, mas no mês 5 foram maiores no subgrupo com o uso da vitamina E. No subgrupo da vitamina E, após 2 meses de interrupção, a TGP permaneceu estável em 5 pacientes e aumentou em 2, com persistência do fígado brilhante em todos.
NOBILI et al., 2006	12 meses Grupo 1: dieta calórica balanceada, exercício físico e placebo Grupo 2: alfa-tocoferol 600 UI/dia + ácido ascórbico 500 mg/dia	No mês 12, TGP, HOMA-IR e perda de peso não diferiram entre os dois grupos. Entre os indivíduos que perderam ≥20% do peso excessivo, as mudanças nos níveis de TGP foram significativamente relacionadas em ambos os grupos. Nos indivíduos que perderam mais de 1,0 kg, considerando os dois grupos, o HOMA-IR diminuiu significativamente em ambos os grupos. As mudanças na insulina em jejum no grupo placebo foram significativas. Ao final do estudo, os níveis de glicose em jejum continuavam significativamente diferentes entre os dois grupos, com valores mais altos no grupo que recebeu a vitaminas.
NOBILI et al., 2008	28 meses Grupo 1: placebo Grupo 2: alfa-tocoferol 600 UI/dia + ácido ascórbico 500 mg/dia	O grupo que recebeu vitaminas apresentou maior redução nos níveis de colesterol e menor aumento no HOMA-IR. Ambos os grupos tiveram mudanças semelhantes no peso corporal e em outros parâmetros laboratoriais. O grupo placebo mostrou uma maior normalização dos níveis de TGP, com TGO normalizando em proporções semelhantes nos dois grupos. A resistência severa à insulina diminuiu em ambos os grupos, e após 24 meses, apenas três pacientes mantiveram teste de tolerância à glicose anormal. Ambos os grupos mostraram melhorias significativas na esteatose, inflamação lobular, balonização dos hepatócitos e no escore de atividade da NAFLD, com leve melhora na inflamação portal, mas sem mudanças no estágio médio da fibrose.
WANG et al., 2008	1 mês Grupo 1: placebo Grupo 2: intervenção no estilo de vida Grupo 3: terapia oral com vitamina E 100 mg/d	Nos grupos 2 e 3, todos os pacientes apresentaram redução no IMC, TGO, TGP, TG e HOMA-IR após um mês. O grupo 2 teve uma redução mais significativa no IMC e nos níveis de TGP em comparação com o grupo 3, mas não houve diferença em outros índices entre os grupos. No fim do estudo, 10 dos pacientes do grupo 2 e 9 pacientes do grupo 3 normalizaram suas funções hepáticas. A ultrassonografia hepática não mostrou mudanças significativas após a intervenção de estilo de vida.
LAVINE et al., 2011	96 semanas Grupo 1: 800 UI/dia de vitamina E Grupo 2: 1.000 mg/dia de metformina Grupo 3: placebo	Não houve variações significativas nos níveis de TGP entre os grupos. 44% dos pacientes que tomaram vitamina E apresentaram melhora no balonamento hepatocelular, em comparação com 21% dos que tomaram placebo. O tratamento com vitamina E também melhorou significativamente o escore de atividade da DHGNA. Em relação ao placebo, nenhum dos tratamentos mostrou melhorias significativas em outras características histológicas. O tratamento resultou em aumento médio de 12,6 kg no peso, 1,8 no IMC e 5,1 cm na cintura, apesar das orientações de dieta e exercício. Não houve diferença significativa entre vitamina E, metformina ou placebo.
NOBILI et al., 2019	4 meses Grupo 1: 7.5 mg de hidroxitirosol e 10 mg de vitamina E	Os pacientes que receberam o tratamento apresentaram uma redução na resistência à insulina, nos níveis de triglicerídeos, nos parâmetros de estresse oxidativo e no grau de esteatose.

	Grupo 2: placebo	
MOSCA et al., 2020	4 meses Grupo 1: 7.5 mg de hidroxitirosol e 10 mg de vitamina E Grupo 2: placebo	Alterações nos marcadores de inflamação sistêmica foram observadas em ambos os grupos, tanto no placebo quanto no hidroxitirosol + vitamina E. Após quatro meses, houve uma redução nos níveis de IL-1 β e TNF- α em ambos os grupos. No entanto, IL-6 diminuiu e IL-10 aumentou significativamente apenas no grupo tratado com hidroxitirosol + vitamina E.
GAWRIEH et al., 2021	96 semanas Grupo 1: vitamina E (800 UI/dia) Grupo 2: metformina (1.000 mg/dia) Grupo 3: placebo	Uma redução de 1 unidade no escore de fibrose hepática aprimorado ao final do tratamento foi associada a uma melhora histológica geral, à resolução da esteato-hepatite, à melhora no grau de esteatose e ao balonismo hepatocelular, mas não à melhora no estágio de fibrose.

5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE VITAMINA E E O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

De acordo com Nobili *et al.* (2006), todas as crianças com DHGNA que seguiram dieta e exercícios físicos, bem como a maioria das tratadas com alfa-tocoferol e ácido ascórbico, perderam ≥ 1 kg. Em ambos os grupos, houve uma relação significativa entre a perda de peso e os níveis de TGP para aqueles que perderam 20% ou mais do peso corporal.

Em 2008, Wang *et al.* relataram que os pacientes que apenas intervieram no estilo de vida ou receberam vitamina E 100 mg/dia apresentaram redução no IMC e no IMC-z, com maior declínio no grupo que fez apenas a intervenção de estilo de vida. Já para Lavine *et al.* (2011) não houve diferenças significativas entre os grupos de vitamina E, metformina ou placebo em relação ao IMC ou IMC-z ao longo do estudo, além disso, os pacientes ganharam em média 12,6 kg, 1,8 no IMC e 5,1 cm na circunferência da cintura durante o tratamento, com ganhos um pouco menores para os pacientes tratados com metformina. Em contraste, Vajro *et al.* observaram uma perda de peso significativa nos pacientes após cinco meses de tratamento.

Em relação a outros trabalhos dessa revisão, eles não apresentaram dados sobre IMC ou não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa.

5.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE VITAMINA E E MARCADORES BIOQUÍMICOS

No estudo de Vajro *et al.* (2004), pacientes que seguiram a dieta

rigorosamente ou tomaram vitamina E apresentaram reduções significativas nos níveis de TGP, enquanto aqueles que não seguiram a dieta não mostraram mudanças notáveis. Em complemento, Nobili *et al.* (2006) relataram que houve uma correlação significativa entre a perda de peso e a redução dos níveis de TGP, especialmente em pacientes que perderam $\geq 20\%$ do excesso de peso. Já nos estudos de Nobili *et al.* (2008) e Lavine *et al.* (2011) tanto os níveis de TGP quanto os de TGO não aumentaram significativamente em nenhum dos grupos. Gawrieh *et al.* (2021), em concordância com esses autores, também relataram que não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de TGP.

No estudo de Vajro *et al.* (2004), não houve diferença significativa na normalização dos níveis de TGP entre os grupos com placebo e vitamina E após 2 e 5 meses. Entretanto, pacientes que seguiram a dieta e/ou usaram vitamina E apresentaram variações na normalização dos níveis de TGP, com a melhor resposta observada nos que aderiram tanto à dieta quanto à vitamina E. No estudo de Nobili *et al.* (2006) os níveis de TGP também não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos (mudança de estilo de vida e tratados com Vitamina E e C). No entanto, após a realocação em quatro subgrupos (placebo com ou sem perda de peso e vitaminas com ou sem perda de peso), surgiram diferenças estatisticamente significativas nas comparações inter-grupos, concluindo que a perda de $\geq 20\%$ do excesso de peso foi significativamente relacionada às mudanças nos níveis de TGP. Wang *et al.* (2008) também relataram que houve uma redução mais significativa nos níveis de TGP no grupo que teve intervenção no estilo de vida em comparação com o grupo que recebeu terapia oral com vitamina E, mas os níveis de TGO reduziram tanto no grupo de intervenção no estilo de vida quanto nos que foram tratados com vitamina E.

Tanto em 2006 como em 2008 e 2019 Nobili *et al.* destacaram melhorias em outros marcadores, como glicose em jejum, insulina, colesterol, triglicérides e HOMA-IR, com reduções mais expressivas observadas no grupo tratado com vitaminas E e vitamina C ou Vitamina E e Hidroxitirosol em comparação com o placebo. Contudo, no estudo de Lavine *et al.* (2011), as diferenças entre os grupos de tratamento e placebo nos níveis de glicose e HOMA-IR não foram estatisticamente significativas.

5.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE VITAMINA E E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO

O ensaio clínico de Mosca *et al.* (2020), foi o único que trouxe dados de inflamação, onde o plasma residual dos pacientes que completaram o ensaio (n = 70) foi utilizado para avaliar os níveis de quatro citocinas relevantes para a avaliação da inflamação sistêmica (IL-6, IL-1 β , TNF- α e IL-10) na linha de base e no final do tratamento no grupo com placebo e no grupo com vitamina E + Hidroxitirosol. Os níveis circulantes de IL-1 β e TNF- α diminuíram significativamente em ambos os grupos. Em contrapartida, os níveis plasmáticos de IL-10 aumentaram significativamente e os níveis de IL-6 diminuíram significativamente apenas no grupo de tratamento com vitamina E + Hidroxitirosol.

5.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE VITAMINA E E MARCADORES HISTOLÓGICOS

Estudos sobre o tratamento da DHGNA em crianças mostraram que tanto o tratamento com vitamina E quanto outras intervenções, como vitamina C e hidroxitirosol, resultaram em melhorias em vários parâmetros hepáticos. Nobili *et al.* (2008) e Lavine *et al.* (2011) observaram melhorias significativas na esteatose, inflamação lobular, balonização dos hepatócitos e na pontuação de atividade da DHGNA, embora sem diferenças significativas entre os grupos estudados (placebo, tratamento com vitamina E e também metformina no estudo de Lavine *et al.*). Por outro lado, no estudo de Lavine *et al.* (2011), a balonização hepatocelular melhorou de forma mais significativa nos pacientes tratados com vitamina E, com 44% dos pacientes apresentando essa melhoria, em comparação com 21% no grupo placebo. Gawrieh *et al.* (2021) obtiveram resultados semelhantes. A balonização e o NAS tiveram uma melhora mais significativa no grupo tratado com a vitamina E, enquanto a metformina foi mais eficaz apenas na balonização.

Embora a inflamação portal tenha mostrado uma leve melhora, e o estágio de fibrose tenha permanecido inalterado nos estudos de Nobili *et al.* (2008) e Lavine *et al.* (2011) no grupo tratado com vitamina E, em 2019, Nobili *et al.* relataram uma redução expressiva da esteatose grave neste grupo, com algumas crianças apresentando o desaparecimento completo da esteatose. Em contraste, o grupo placebo não apresentou mudanças significativas nesses parâmetros.

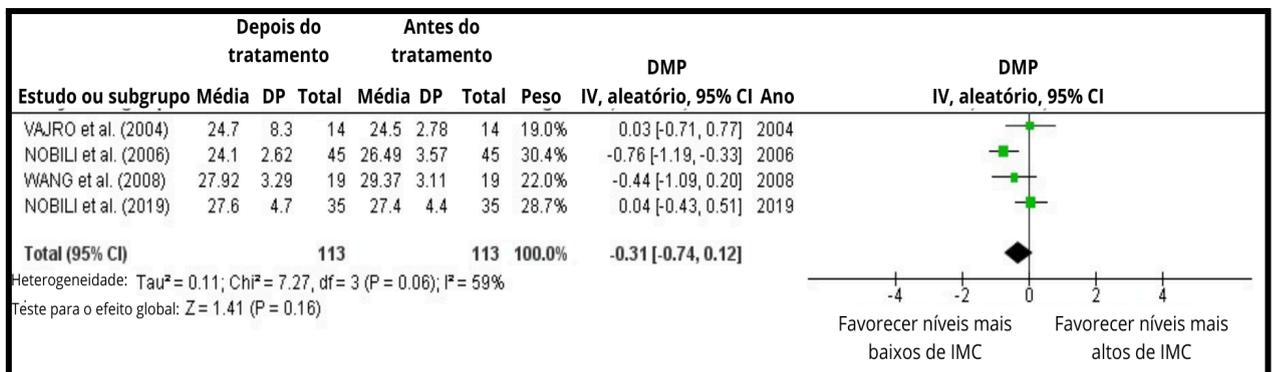
5.7 RESULTADOS DA METANÁLISE PARA O IMC

Dos oito artigos selecionados para a revisão, quatro foram excluídos da meta-análise pelos seguintes motivos: dois apresentavam resultados em mediana; um não apresentava os valores dos parâmetros que seriam avaliados na meta-análise; e um não fornecia os valores depois do tratamento com a vitamina E.

O índice de massa corporal foi avaliado, incluindo o total de 113 pacientes dos grupos de tratamento com vitamina E de quatro artigos. Os valores empregados foram referentes ao início e final dos estudos.

Usando um modelo de efeitos aleatórios, a diferença média padronizada (DMP) foi -0,31 ($p = 0,16$), demonstrando que a suplementação com vitamina E, sozinha ou complementada com vitamina C, não promoveu diminuição significativa no IMC (figura 12).

Figura 12 - Efeitos da Vitamina E no IMC



5.8 RESULTADOS DA METANÁLISE PARA TGP E TGO

A TGP também foi avaliada, incluindo os quatro estudos já descritos, e foram comparados os valores encontrados antes e após o tratamento.

Na análise dos níveis séricos de TGP (figura 13), apesar da alta heterogeneidade ($I^2 = 93\%$), o valor da diferença média significativa foi de -1,64 ($p = 0,010$), demonstrando que a suplementação com a vitamina E, isolada ou complementada com a vitamina C, levou a uma diminuição significativa dos níveis de TGP.

Já para a análise dos níveis de TGO (figura 14) foram incluídos três artigos, envolvendo um total de 99 pacientes, todos pertencentes aos grupos de tratamento com a vitamina E isolada ou associada à vitamina C. O valor da diferença média significativa foi de -0,98 ($p= 0,02$) e o resultado foi estatisticamente significativo favorecendo a diminuição dos níveis de TGO, mesmo com a alta heterogeneidade ($I^2= 88\%$).

Figura 13 - Efeitos da Vitamina E nos níveis de TGP

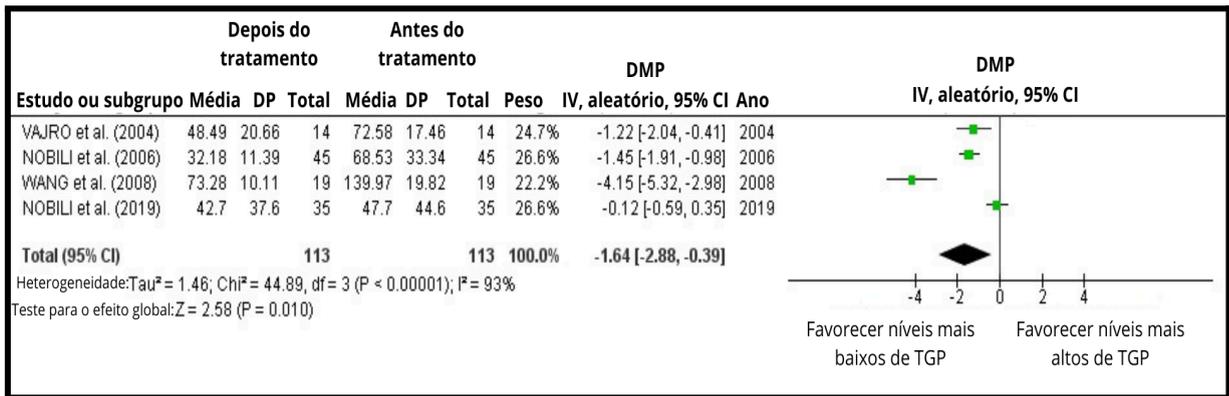
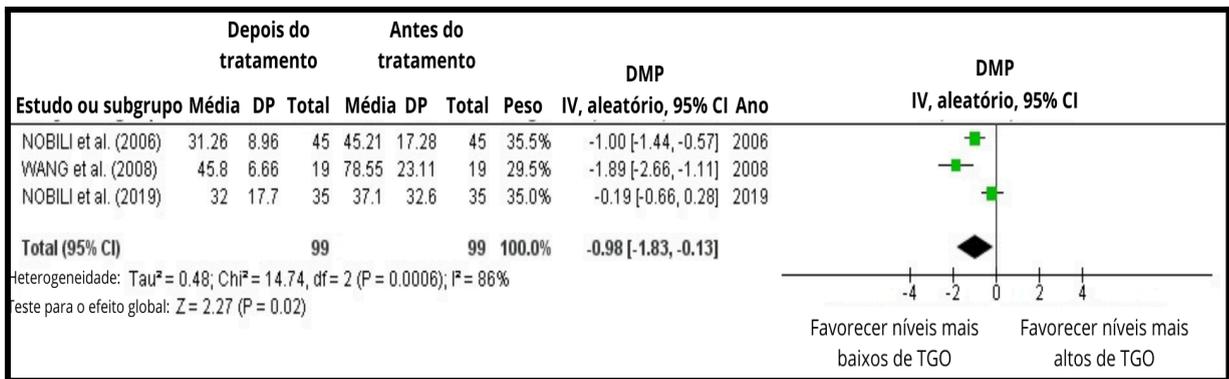


Figura 14 - Efeitos da Vitamina E nos níveis de TGO



5.9 RESULTADOS DA METANÁLISE PARA COLESTEROL TOTAL E TRIGLICERÍDEOS

Para a análise do colesterol total e triglicerídeos também foram utilizados os três artigos anteriormente descritos para análise de TGO. No gráfico do colesterol total (figura 15) a diferença média significativa foi de -0,49 ($p= 0,07$). Logo, a diminuição dos níveis de colesterol observada não foi estatisticamente significativa.

Já na análise dos triglicerídeos (figura 16) a diferença média significativa foi de -0,71 ($p < 0,00001$), e o resultado foi estatisticamente significativo favorecendo os baixos níveis de triglicerídeos após o tratamento.

Figura 15 - Efeitos da Vitamina E nos níveis de colesterol total

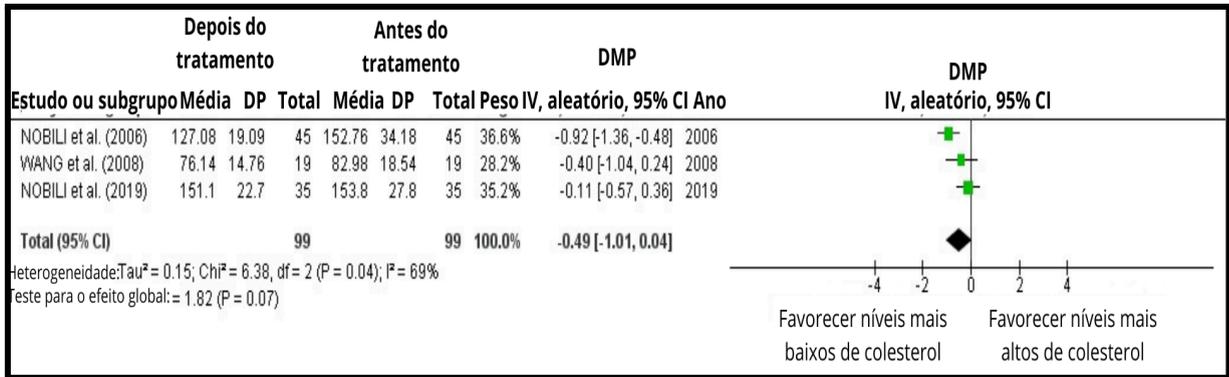
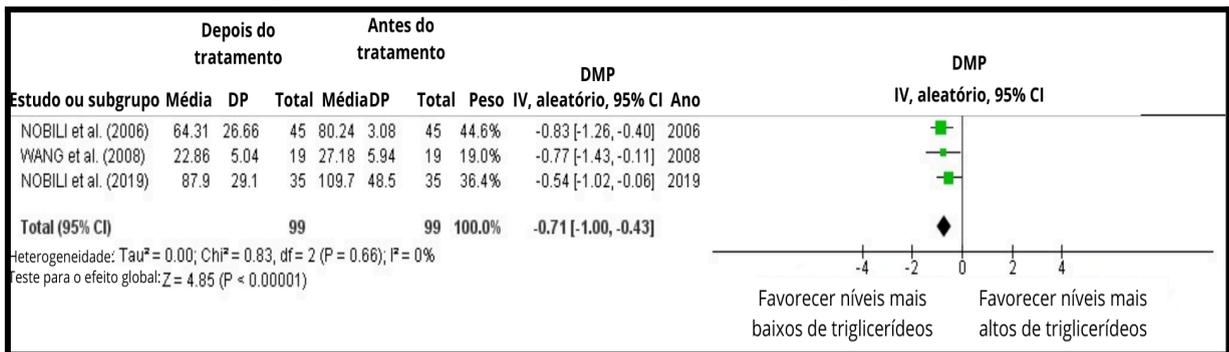


Figura 16 - Efeitos da Vitamina E nos níveis de triglicerídeos



5.10 RESULTADOS DA METANÁLISE PARA GLICOSE (JEJUM), INSULINA (JEJUM) E HOMA-IR

Em relação a glicose em jejum (figura 17) além de uma alta heterogeneidade ($I^2 = 89\%$), a diferença média significativa foi de -0,51 ($p = 0,26$), logo não houve redução estatisticamente significativa da glicose após o tratamento.

A diferença média significativa para a insulina em jejum (figura 18) e HOMA-IR (figura 19) foi de -1,34 ($p = 0,04$) e -0,69 ($p < 0,00001$) respectivamente. Ambos os resultados foram estatisticamente significativos e favoreceram o grupo de tratamento na redução da resistência à insulina e de seus níveis séricos.

Figura 17 - Efeitos da Vitamina E nos níveis de glicose em jejum

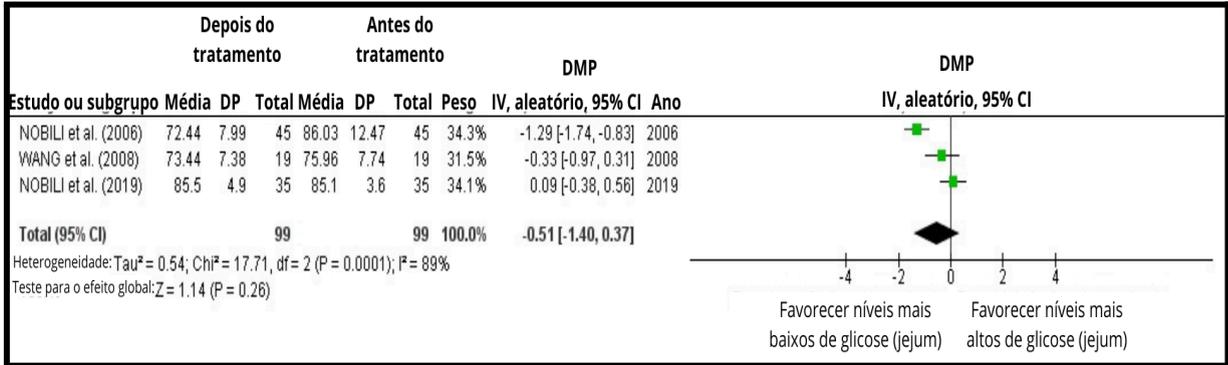


Figura 18 - Efeitos da Vitamina E nos níveis de insulina em jejum

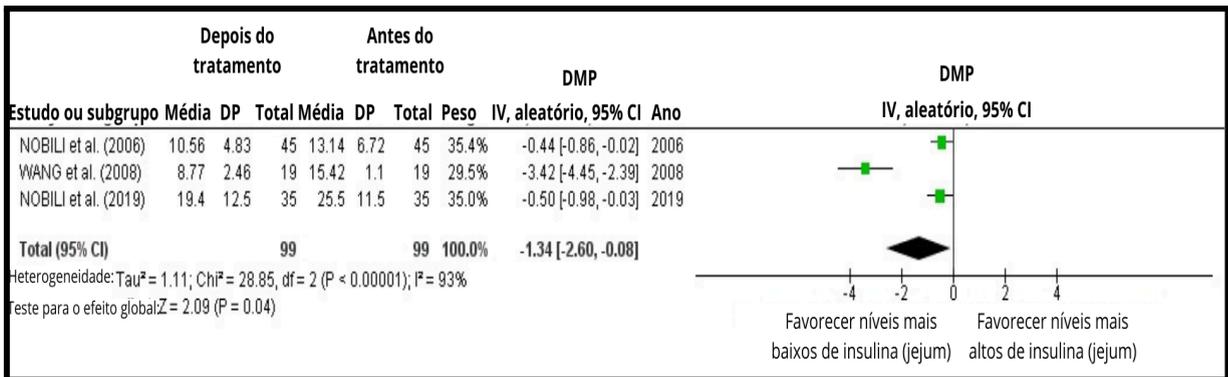
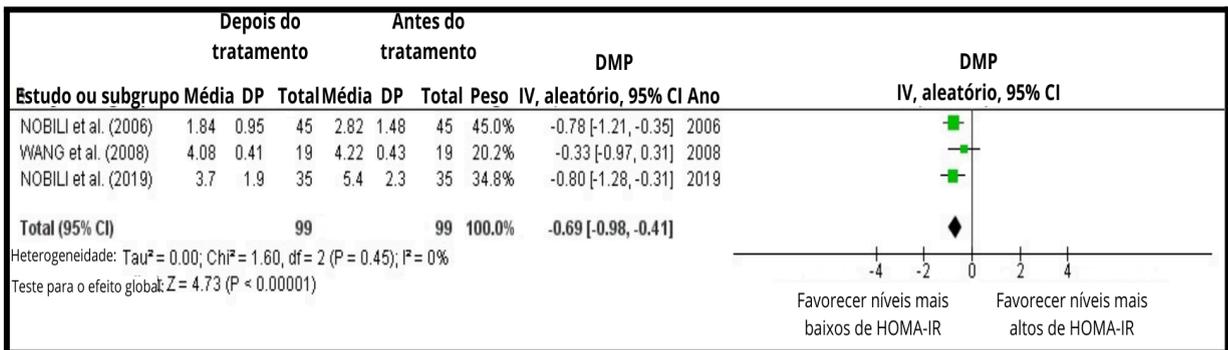


Figura 19 - Efeitos da Vitamina E no HOMA-IR



6 DISCUSSÃO

Em relação ao IMC e a perda de peso, a maioria dos estudos transversais

apresentaram os mesmos resultados nos quais tanto os pacientes que receberam placebo quanto os que receberam tratamento com vitamina E e/ou C perderam peso. Já no estudo de Wang *et al.* (2008), onde todos os pacientes eram crianças obesas, o grupo que obteve a maior perda de peso foi aquele submetido exclusivamente a intervenções no estilo de vida, o que está em concordância com as diretrizes da EASL e da AASLD, que afirmam categoricamente que mudanças no estilo de vida podem resultar em uma perda de peso de 5 a 10% em pacientes com DHGNA e sobrepeso/obesidade. Além disso, um amplo estudo multicêntrico e transversal identificou uma diminuição na probabilidade de apresentar DHGNA grave em termos histológicos entre pacientes que realizavam exercícios vigorosos por um total de 75 minutos por semana, reforçando a importância das intervenções no estilo de vida no manejo dessa condição (KISTLER *et al.*, 2011; HERNANDEZ ROMAN; PATEL, 2020; LIN *et al.*, 2021).

Por outro lado percebe-se que apenas a utilização da vitamina E sem mudanças no estilo de vida, como dieta e exercícios físicos, não influencia o IMC. A importância de um estilo de vida saudável pode ser vista no estudo de Lavine *et al.* (2011) que, apesar dos pacientes terem recebido uma dose de 800 UI/dia de vitamina E houve um aumento no peso, no IMC e na circunferência da cintura; o autor cita que foram passadas recomendações de cuidados padrão em dieta e exercício, entretanto esses aspectos não foram monitorados, logo pode-se especular que muitos pacientes não seguiram as recomendações e trataram-se apenas com a vitamina E, obtendo-se assim um resultado negativo para a perda de peso (Lin *et al.*, 2021).

O marcador bioquímico mais frequentemente empregado para identificar a DHGNA é a TGP, o qual está principalmente associado à presença de esteatose, podendo assim ser um dos primeiros passos no diagnóstico da doença. Embora seja amplamente aceito que a TGP não é um teste perfeito para detectar a DHGNA, a precisão exata desse marcador comumente usado ainda não está bem definida. Vários estudos avaliam a eficácia da vitamina E nos níveis de TGP, dentre eles uma meta-análise realizada em 2014 por Ji *et al.* concluíram que a suplementação com vitamina E pode melhorar os níveis das aminotransferases em pacientes com DHGNA. Por outro lado, uma meta-análise conduzida exclusivamente com crianças por Sarkhy *et al.* (2014) não revelou um efeito significativo da vitamina E em comparação ao grupo placebo quando se avaliaram os níveis de TGP (DRAIJER *et*

al., 2019).

Em concordância com Wang *et al.* (2008), Vajro *et al.* (2004) e Nobili *et al.* (2006), notaram que o grupo que apresentou uma redução mais significativa na TGP foi o que teve intervenção no estilo de vida. Uma revisão focada em pacientes pediátricos realizada por Sandel *et al.* (2023) concluiu que a redução da ingestão de frutose resulta em níveis diminuídos de TGP e em menos gordura hepática nas imagens. Estes dados reforçam a importância da dieta e a prática de exercícios físicos na redução dos níveis de TGP.

Sabe-se que o fígado desempenha um papel fundamental no metabolismo das lipoproteínas, sendo responsável pela produção e/ou eliminação de todas as classes de partículas lipoprotéicas. Além de sua função no metabolismo dessas partículas, o fígado é um dos principais locais onde ocorre o metabolismo dos triglicerídeos e, em especial, do colesterol. Portanto, há uma conexão complexa entre a disfunção metabólica hepática na DHGNA e as alterações no metabolismo e na composição das lipoproteínas. A dislipidemia presente na DHGNA é caracterizada por níveis elevados de LDL e TG e baixos níveis de HDL. Sabe-se que estresse oxidativo afeta a disfunção hepática e o metabolismo lipídico na DHGNA. Como antioxidante lipossolúvel, a vitamina E ajuda a reduzir o estresse oxidativo no fígado protegendo as membranas celulares dos hepatócitos contra danos oxidativos. Isso, por sua vez, pode melhorar o metabolismo das lipoproteínas e reduzir os níveis de lipídios no sangue, ajudando a corrigir a dislipidemia (HARRISON *et al.*, 2007; COREY *et al.*, 2014; DEPRINCE *et al.*, 2020).

Estudos indicam que a ingestão de vitamina E pode melhorar os marcadores de estresse oxidativo, reduzir as transaminases hepáticas e também afetar positivamente o perfil lipídico. Um estudo realizado por Sanyal *et al.* (2010) revelou que a vitamina E melhorou várias características da DHGNA, como a inflamação hepática e o estresse oxidativo, ambos associados à dislipidemia. Na presente revisão os estudos de de Nobili *et al.* (2006, 2008 e 2019) e Wang *et al.* relataram uma melhora nos níveis de TG e colesterol nos pacientes que receberam tratamento, reforçando a ideia de que o uso de antioxidantes em geral pode beneficiar o perfil lipídico, visto que a vitamina E não foi a única vitamina usada nos tratamentos, sendo combinada com a vitamina C nos estudos de 2006 e 2008 de Nobili *et al.* e em 2019 com o hidroxitiroso, um tipo de fitoquímico fenólico com propriedades antioxidantes (HARRISON *et al.*, 2007).

Além das enzimas hepáticas e perfil lipídico, também analisamos os valores de glicose em jejum, insulina e HOMA-IR, e os três estudos de Nobili *et al.* concluíram que os níveis desses dois últimos parâmetros diminuíram nos pacientes que tomaram vitamina E. A resistência à insulina e o estresse oxidativo são fatores-chave que contribuem para o dano hepático em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica, sendo ambos alvos promissores para intervenções terapêuticas. A suplementação de vitamina E em alta dose pode modular a resposta antioxidante do organismo, contribuindo para a redução do estresse oxidativo e, conseqüentemente, da resistência à insulina. Essa ação pode melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir os níveis de insulina e glicose em jejum no plasma, além de alterar as propriedades da membrana celular e diminuir a atividade inflamatória (SANYAL *et al.*, 2010; BEZERRA *et al.*, 2021).

Por outro lado, Lavine *et al.* (2011) relataram que não houve diferenças significativas entre os grupos nos níveis de glicose sérica em jejum ou nas mudanças no HOMA-IR, apesar da quantidade diária da vitamina E e do tempo de tratamento terem sido maiores do que as utilizadas pelos pacientes nos estudos de Nobili *et al.* (2006; 2008; 2019), concluindo que a vitamina E não influencia na resistência à insulina. Vale ressaltar também que nos três estudos de Nobili *et al.* a suplementação com a vitamina E foi acompanhada por outro antioxidante (vitamina C ou hidroxitirosol) o que pode ter influenciado nos resultados positivos.

Um dos aspectos mais relevantes na DHGNA são as alterações histopatológicas, que variam de esteatose simples (90% a 95%) a esteatose com necroinflamação ou hepatite gordurosa não alcoólica (12% a 17%), que tem um aumento na progressão para fibrose avançada, cirrose (15% a 25%) e câncer hepatocelular. O tratamento da DHGNA/EHNA visa retardar a progressão para fibrose avançada, cirrose e suas complicações. No entanto, ainda não existe um tratamento ideal para essa crescente preocupação de saúde pública. As Diretrizes de Prática da Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD) sugerem que uma perda de pelo menos 10% do peso corporal, alcançada através de alterações na dieta e no estilo de vida, pode contribuir para a regressão da fibrose inicial e a melhora da necroinflamação. Entre os antioxidantes estudados, a vitamina E tem os resultados mais promissores até o momento (SINGAL; JAMPANA; WEINMAN, 2011; KEDARISSETTY *et al.*, 2021).

Sabe-se que o estresse oxidativo tem um papel crítico na transição da

esteatose para o desenvolvimento de EHNA, e estudos experimentais e humanos indicam uma forte associação entre a gravidade da EHNA e o grau de estresse oxidativo, logo a vitamina E, com seu efeito antioxidante, pode beneficiar a histologia hepática nesses pacientes. (PACANA; SANYAL, 2012). Nos estudos transversais analisados, Nobili *et al.* (2008), Lavine *et al.* (2011) e Gawrieh *et al.* (2021) mostraram que o tratamento com a vitamina E melhorou a balonização hepatocelular em pacientes com DHGNA. A balonização é uma característica marcante da EHNA, associada a um risco elevado de progressão da doença em estudos de longo prazo. Por isso, uma diminuição significativa na gravidade da balonização é considerada um achado clinicamente importante (LAVINE *et al.*, 2011).

Por outro lado, em nenhum dos três últimos estudos descritos acima, o tratamento com a vitamina E teve impacto significativo na esteatose, inflamação ou fibrose. Em contrapartida, Nobili *et al.* (2019) relataram uma redução expressiva da esteatose grave no grupo tratado com vitamina E e hidroxitirosol, com algumas crianças apresentando o desaparecimento completo da esteatose. No final do estudo eles concluíram que o efeito positivo da combinação das duas moléculas na esteatose pode ser decorrente de consequências diretas ou indiretas da melhoria nos parâmetros de estresse oxidativo. Os dados apresentados por eles indicaram que a redução da esteatose se correlacionou de forma positiva com os níveis de hidroxitirosol, produtos finais de glicação avançada e proteínas carboniladas, sugerindo que a correção dos parâmetros oxidativos por meio da terapia antioxidante é um alvo promissor no tratamento da EHNA pediátrica.

Sabe-se que as crianças apresentam diferenças importantes em relação aos adultos nas características histológicas, como a maior presença de inflamação portal e fibrose, mas com menor incidência de balonização hepatocelular, inflamação lobular e fibrose perisinusoidal. Além disso, é provável que existam distinções na etiopatogênese e na evolução natural da doença, levando em conta a manifestação precoce, as alterações associadas à puberdade e o consumo relativo ou ausência de etanol (SCHWIMMER *et al.*, 2005). A melhora que a vitamina E pode causar nas características histológicas ainda é controversa. Uma meta-análise realizada em 2022 por Piyakorn *et al.*, que combinou o uso de vitamina E com vitamina C, não encontrou melhoras nas características histológicas da esteatose, inflamação e balonização. Entretanto, vários ensaios clínicos realizados em adultos também mostraram o benefício da vitamina E nas características histológicas, como um

estudo realizado por Sanyal *et al.* (2010) em que a terapia com vitamina E esteve associada com melhorias nos níveis de esteatose, inflamação lobular e balonização.

As células de Kupffer, localizadas no fígado, desempenham um papel crucial na resposta inflamatória ao liberarem citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, contribuindo assim para a patogênese da DHGNA após uma lesão hepática. O ensaio de Mosca *et al.* (2020), presente nessa revisão sistemática, foi o único que analisou a associação entre Vitamina E/hidroxitirosol e marcadores de inflamação. No grupo de tratamento houve um aumento significativo nos níveis plasmáticos de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, e uma redução significativa nos níveis de IL-6. Esses resultados sugerem que a redução de IL-6 e o aumento de IL-10 podem ser responsáveis pela melhora hepática e metabólica observada com o tratamento de hidroxitirosol + vitamina E. Especificamente, o tratamento antioxidante levou à diminuição de IL-6, associada à melhora da esteatose, e ao aumento de IL-10, relacionado à melhora nos níveis de triglicerídeos e colesterol HDL (CHEN, J. *et al.*, 2020; LUO *et al.*, 2017; NASSIR, 2022).

Em relação a meta-análise, obtivemos resultados significativos quanto ao tratamento com antioxidantes e os níveis séricos das transaminases, triglicerídeos, insulina (jejum) e HOMA-IR, entretanto o IMC e os níveis de colesterol total não foram estatisticamente significativos. Vários estudos investigaram o efeito da vitamina E em crianças com DHGNA, porém ainda não há um consenso. No estudo de Lin *et al.* (2021), que também analisou vários parâmetros em crianças com DHGNA após o tratamento com vitamina E, houve uma diminuição significativa apenas nos níveis de colesterol LDL e colesterol total, diferindo da nossa análise. É importante ressaltar que o n total incluído na meta-análise de Lin *et al.* foi 9 e o número total de crianças 569, contribuindo assim para um resultado diferente do nosso. As limitações da nossa meta-análise incluem um número limitado de artigos e fatores que podem ter influenciado os resultados e não foram consistentemente controlados, como grupos étnicos, a duração da intervenção, a idade de início da intervenção, a fórmula e a concentração da vitamina E, sua administração junto com a vitamina C e outros antioxidantes, bem como diretrizes dietéticas e para a prática de exercícios físicos. Porém, semelhante ao nosso estudo, Lin *et al.* (2021) também não observaram redução no IMC após o uso da vitamina E.

Sarkhy *et al.* (2014) conduziram uma meta-análise de cinco ensaios clínicos randomizados com 270 participantes e não observaram um efeito notável da

vitamina E adjuvante na normalização dos níveis de TGP sérica. Amanullah *et al.* (2019) também realizaram uma meta-análise com 889 crianças e não observaram uma associação entre a vitamina E e os indicadores bioquímicos séricos. O efeito que a vitamina E, e outros antioxidantes, exercem sobre pacientes com DHGNA é notável, porém ainda há muito para ser discutido e esclarecido, considerando as divergências nos estudos (LIN *et al.*, 2021).

7 CONCLUSÃO

Considerando todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática, observa-se que a vitamina E, quando utilizada isoladamente, apresenta efeitos limitados na melhora de parâmetros da DHGNA em pacientes pediátricos. No entanto, sua eficácia aumenta significativamente quando combinada com outros antioxidantes, como a vitamina C ou o hidroxitirosol. A mudança do estilo de vida, incluindo dieta e exercícios físicos, com uso ou não de vitamina E, também exerceu influência significativa em alguns destes parâmetros, como IMC e TGP. A metanálise mostrou que este tratamento pode contribuir para uma melhora nos níveis séricos das transaminases (TGP e TGO), triglicerídeos, insulina em jejum e no HOMA-IR. Entretanto, torna-se necessária a busca por mais evidências, considerando, por exemplo, etnia, faixas etárias e diferentes estágios da doença para elucidar melhor o papel da vitamina E no tratamento da DHGNA.

REFERÊNCIAS

ADDISON, T. Observations on fatty degeneration of the liver. **Guy's Hospital Reports**, 1836. v. 1, n. 476.

AHSAN, H. *et al.* Pharmacological potential of tocotrienols: a review. **Nutrition & Metabolism**, 2014. v. 11, n. 1, p. 52. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4247006/>>. Acesso em: 20 jun. 2024.

ALI, A. *et al.* Frequency of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its associated risk factors among Type-2 diabetics. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, 15 nov. 2021. v. 38, n. 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8713246/>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

ALKHOURI, N. *et al.* The Development of the Pediatric NAFLD Fibrosis Score (PNFS) to Predict the Presence of Advanced Fibrosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Plos One**, 14 ago. 2014. v. 9, n. 8, p. e104558–e104558. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article%3Fid=10.1371/journal.pone.0104558>>. Acesso em: 13 jul. 2024.

AMAL JAWAD FAIROOZ; MOHAMMED YAWUZ JAMAL; NAWAL MEHDI ALKHALIDI. Therapeutic Effects of Vitamin E in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: An Open-Labeled Clinical Trial. **Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences**, 24 dez. 2022. v. 31, n. 2, p. 135–143. Disponível em: <<https://bijps.uobaghdad.edu.iq/index.php/bijps/article/view/1547>>. Acesso em: 7 jun. 2024.

AMANULLAH, I. *et al.* Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Postgraduate Medical Journal**, 1 nov. 2019. v. 95, n. 1129, p. 601–611. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434683/>>. Acesso em: 5 set. 2024.

ANDERSON, E. L. *et al.* Physical Activity Is Prospectively Associated With Adolescent Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Journal of Pediatric**

Gastroenterology and Nutrition, jan. 2016. v. 62, n. 1, p. 110–117. Acesso em: 3 jun. 2024.

BEDOSSA, P. *et al.* Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. **Hepatology**, 31 out. 2012. v. 56, n. 5, p. 1751–1759. Disponível em: <<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.25889>>. Acesso em: 29 ago. 2024.

BEDOSSA. Histological Assessment of NAFLD. **Digestive Diseases and Sciences**, 13 fev. 2016. v. 61, n. 5, p. 1348–1355. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-016-4062-0>>. Acesso em: 16 ago. 2024.

BEZERRA, Renata. O Papel da vitamina E nas doenças crônicas e na Saúde Materno-infantil: Uma Revisão de Literatura. 2021. 51. Trabalho de Conclusão de Curso - Nutrição, Departamento de Nutrição, UFRN, Natal/RN. 2021. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7961848/mod_resource/content/1/O%20papel%20da%20vitamina%20E%20nas%20doen%C3%A7as%20cr%C3%B4nicas%20e%20na%20sa%C3%BAde%20materno-infantil.pdf. Acesso em: 04 set. 2024.

BRANDÃO, D. F. *et al.* Liver cirrhosis and hepatic stellate cells. **Acta Cirúrgica Brasileira**, 2006. v. 21, p. 54–57. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/acb/a/5Vp5rVtZYH6DSfFW5Zvqsqx/?lang=en>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

BRUNT, E. M. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease. **Nature Reviews Disease Primers**, dez. 2015. v. 1, n. 1. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrdp201580>>. Acesso em: 17 jul. 2024.

BUZZETTI, E.; PINZANI, M.; TSOCHATZIS, E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Metabolism**, ago. 2016. v. 65, n. 8, p. 1038–1048. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049515003832>>. Acesso em: 10 jun. 2024.

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**, 29 set. 2017. v. 67, n. 1, p. 328–357. Disponível em: <<http://www.echosens.us/sites/default/files/TheDiagnosisManagementofNAFLD-AASLDPracticeGuidance2017.pdf>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

CHEN, J. *et al.* Kupffer Cells in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? **International Journal of Biological Sciences**, 23 jun. 2024. v. 16, n. 13, p. 2367–2378. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378652/>>. Acesso em: 27 jun. 2024.

CHEN, Z. *et al.* Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. **Free Radical Biology and Medicine**, 20 maio. 2020. v. 152, p. 116–141. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584919315151>>. Acesso em: 14 jul. 2024.

CHEUNG, O. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. **Hepatology**, 5 ago. 2008. v. 48, n. 6, p. 1810–1820. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717729/>>. Acesso em: 2 set. 2024.

CONNOR, C. L. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. **The American Journal of Pathology**, 1 maio. 1938. v. 14, n. 3, p. 347-364.9. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1964950/>>. Acesso em: 10 jun. 2024.

COREY, K. E. *et al.* NASH resolution is associated with improvements in HDL and triglyceride levels but not improvement in LDL or non-HDL-C levels. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, 28 nov. 2014. v. 41, n. 3, p. 301–309. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424085/>>. Acesso em: 6 mar. 2024.

DEBBABI, M. *et al.* Protective Effects of α -Tocopherol, γ -Tocopherol and Oleic Acid, Three Compounds of Olive Oils, and No Effect of Trolox, on 7-Ketocholesterol-Induced Mitochondrial and Peroxisomal Dysfunction in Microglial BV-2 Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, 25 nov. 2016. v. 17, n. 12, p. 1973. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187773/>>. Acesso em: 21 jun. 2024.

DEPRINCE, A.; HAAS, J. T.; STAELS, B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. **Molecular Metabolism**, out. 2020. v. 42, p. 101092. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7600388/>>. Acesso em: 4 set. 2024.

DI MAURO, S. *et al.* Clinical and Molecular Biomarkers for Diagnosis and Staging of NAFLD. **International Journal of Molecular Sciences**, 2 nov. 2021. v. 22, n. 21, p. 11905. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8585051/>>. Acesso em: 24 jun. 2024.

DIETRICH, P.; HELLERBRAND, C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, ago. 2014. v. 28, n. 4, p. 637–653. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691814000869>>. Acesso em: 14 jun. 2024.

DRAIJER, L.; BENNINGA, M.; KOOT, B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, 4 abr. 2019. v. 13, n. 5, p. 447–461. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474124.2019.1595589>>. Acesso em: 21 ago. 2024.

EHARA, T. *et al.* Ligand-Activated PPAR α -Dependent DNA Demethylation Regulates the Fatty Acid β -Oxidation Genes in the Postnatal Liver. **Diabetes**, 13 out. 2014. v. 64, n. 3, p. 775–784. Disponível em: <<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/64/3/775/40368/Ligand-Activated-PPAR-Dependent-DNA-Demethylation>>. Acesso em: 3 jul. 2024.

EKSTEDT, M. *et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, 1 out. 2006. v. 44, n. 4, p. 865–873. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17006923>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

ESLAM, M.; VALENTI, L.; ROMEO, S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. **Journal of Hepatology**, fev. 2018. v. 68, n. 2, p. 268–279. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827817322821>>. Acesso em: 19 jun. 2024.

EVANS, H. M.; BISHOP, K. S. On the Existence of a Hitherto Unrecognized Dietary Factor Essential for Reproduction. **Science**, 8 dez. 1922. v. 56, n. 1458, p. 650–651. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.56.1458.650?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>. Acesso em: 22 jun. 2024.

EVANS; EMERSON, O. H.; EMERSON, G. A. THE ISOLATION FROM WHEAT GERM OIL OF AN ALCOHOL, α -TOCOPHEROL, HAVING THE PROPERTIES OF VITAMIN E. **Journal of Biological Chemistry**, fev. 1936. v. 113, n. 1, p. 319–332. Disponível em: <[https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)74918-1/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)74918-1/pdf)>. Acesso em: 20 jun. 2024.

FANG, Y.-L. *et al.* Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. **World Journal of Gastroenterology**, 21 jul. 2018. v. 24, n. 27, p. 2974–2983. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6054950/>>. Acesso em: 13 jul. 2024.

FRANCISCO JAVIER GONZÁLEZ-PAREDES *et al.* Contribution of Cyclooxygenase End Products and Oxidative Stress to Intrahepatic Endothelial Dysfunction in Early Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **PLOS ONE**, 26 maio. 2016. v. 11, n. 5, p. e0156650–e0156650. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0156650>>. Acesso em: 3 jul. 2024.

GAWRIEH, S. *et al.* Relationship of Enhanced Liver Fibrosis Score with Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease Histology and Response to Vitamin E or Metformin. **The Journal of Pediatrics**, 1 dez. 2021. v. 239, p. 161-167.e5. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002234762100768X?via%3Dihub#sec1>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

GLEN, J. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. **BMJ**, 7 set. 2016. v. 354, p. i4428. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/354/bmj.i4428.long>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

GUO, X. *et al.* Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, 1 jan. 2022. v. 23, n. 24, p. 15489. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/23/24/15489>>. Acesso em: 12 jul. 2024.

HAMMERICH, L.; TACKE, F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, 1 out. 2023. v. 20, n. 10, p. 633–646. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41575-023-00807-x>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

HARRISON, S. A.; DAY, C. P. Benefits of Lifestyle Modification in NAFLD. **Gut**, 2007. v. 56, p. 1760–1769. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095707/>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

HENRY, L.; PAIK, J.; YOUNOSSI, Z. M. Review article: the epidemiologic burden of non-alcoholic fatty liver disease across the world. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, 26 jul. 2022. v. 56, n. 6, p. 942–956. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.17158>>. Acesso em: 20 jul. 2024.

HERNANDEZ ROMAN, J.; PATEL, S. Why Do Lifestyle Recommendations Fail in Most Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease? **Gastroenterology Clinics of North America**, mar. 2020. v. 49, n. 1, p. 95–104. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855319300846?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 ago. 2024.

HIGGINS, M. R.; IZADI, A.; KAVIANI, M. Antioxidants and Exercise Performance: With a Focus on Vitamin E and C Supplementation. **International Journal of**

Environmental Research and Public Health, 15 nov. 2020. v. 17, n. 22, p. 8452. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7697466/>>. Acesso em: 14 jul. 2024.

HUANG, D. Q.; EL-SERAG, H. B.; LOOMBA, R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, 21 dez. 2020. v. 18, n. 4, p. 223–238. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8016738/>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

IPSEN, D. H.; LYKKESFELDT, J.; TVEDEN-NYBORG, P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. **Cellular and Molecular Life Sciences**, 1 set. 2018. v. 75, n. 18, p. 3313–3327. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-018-2860-6>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, fev. 1996. v. 17, n. 1, p. 1–12. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8721797/>>. Acesso em: 6 ago. 2024.

JAIN, V. *et al.* Prevalence, clinical & biochemical correlates of non-alcoholic fatty liver disease in overweight adolescents. **Indian Journal of Medical Research**, set. 2018. v. 148, n. 3, p. 291. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251268/>>. Acesso em: 27 ago. 2024.

JI, H.-F.; SUN, Y.; SHEN, L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH, and CHC: Results from a meta-analysis. **Nutrition**, 20 set. 2014. v. 30, n. 9, p. 986–991. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900714000823?via%3Dihub>>. Acesso em: 21 ago. 2024.

JIN, X. *et al.* Protective Efficacy of Vitamins C and E on p,p'-DDT-Induced Cytotoxicity via the ROS-Mediated Mitochondrial Pathway and NF- κ B/FasL Pathway. **PLoS ONE**, 2 dez. 2014. v. 9, n. 12. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4252254/?fbclid=IwAR0n5mOPMg2WcHjIqm6mID9zIrhIjhTtEVQVUJS-qWRmokWvnX9gzNy26wM>>. Acesso em: 21 jun. 2024.

KEDARISETTY, C. K. *et al.* Efficacy of combining pentoxiphylline and vitamin E versus vitamin E alone in non-alcoholic steatohepatitis— A randomized pilot study. **Indian Journal of Gastroenterology**, fev. 2021. v. 40, n. 1, p. 41–49. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12664-020-01131-x>>. Acesso em: 23 ago. 2024.

KIM, G. H. *et al.* Effect of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome: A propensity score-matched cohort study. **Clinical and Molecular Hepatology**, 2015. v. 21, n. 4, p. 379. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712166/>>. Acesso em: 5 set. 2024.

KIM, J. Y.; CHO, J.; YANG, H. R. Biochemical Predictors of Early Onset Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Young Children with Obesity. **Journal of Korean Medical Science**, 2018. v. 33, n. 16. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5897157/>>. Acesso em: 27 ago. 2024.

KISTLER, K. D. *et al.* Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. **The American Journal of Gastroenterology**, 1 mar. 2011. v. 106, n. 3, p. 460–468; quiz 469. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206486/>>. Acesso em: 20 ago. 2024.

KLEINER, D. E. *et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, 16 ago. 2024. v. 41, n. 6, p. 1313–1321. Disponível em: <<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20701>>.

LAVINE, J. E. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. **JAMA**, 27 abr. 2011. v. 305, n. 16, p. 1659. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3110082/>>. Acesso em: 11 jun. 2024.

LEE, G.; HAN, S. The Role of Vitamin E in Immunity. **Nutrients**, 1 nov. 2018. v. 10, n. 11, p. 1614. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1614/pdf>>. Acesso em: 2 set. 2024.

LIAN, J.; FU, J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, 28 abr. 2021. v. 12. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8115121/>>. Acesso em: 25 out. 2024.

LIN, M. *et al.* Vitamin E in paediatric non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, 1 maio. 2021. v. 45, n. 3, p. 101530. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272889/>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

LONARDO, A. *et al.* History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, 16 ago. 2020. v. 21, n. 16, p. 5888. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/16/5888>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

LUDWIG, J. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clinic Proceedings**, 1 jul. 1980. v. 55, n. 7, p. 434–438. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7382552/>>. Acesso em: 13 jul. 2024.

LUO, W. *et al.* Effect of modulation of PPAR- γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease. **Scientific Reports**, 16 mar. 2017. v. 7, n. 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5353732/>>. Acesso em: 22 maio 2024.

MAFFEIS, C. *et al.* Biochemical parameters and anthropometry predict NAFLD in obese children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, jun. 2011. v. 53, n. 6, p. 1. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/MPG.0b013e31822960be>>. Acesso em: 27 ago. 2024.

MANTOVANI, A.; DALBENI, A. Treatments for NAFLD: State of Art. **International Journal of Molecular Sciences**, 26 fev. 2021. v. 22, n. 5, p. 2350. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652942/#:~:text=They%20include%20some%20glucose%2Dlowering>>. Acesso em: 25 out. 2024.

MAO, T. *et al.* Overview and prospect of NAFLD: Significant roles of nutrients and dietary patterns in its progression or prevention. **Hepatology Communications**, 27 set. 2023. v. 7, n. 10. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10531241/>>. Acesso em: 20 ago. 2024.

MIYAZAWA, T. *et al.* Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. **IUBMB Life**, 25 jan. 2019. v. 71, n. 4, p. 430–441. Disponível em: <<https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iub.2008>>. Acesso em: 3 set. 2024.

MOAYEDFARD, Z. *et al.* The role of the immune system in the pathogenesis of NAFLD and potential therapeutic impacts of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. **Stem Cell Research & Therapy**, 7 jun. 2024. v. 13, n. 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9175371/>>. Acesso em: 29 jul. 2023.

MOHAMED, R. Z.; JALALUDIN, M. Y.; ANUAR ZAINI, A. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among children with obesity. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, 25 fev. 2020. v. 33, n. 2, p. 247–253. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31926095/>>. Acesso em: 27 ago. 2024.

MORAN, J. R. *et al.* Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. **The American Journal of Gastroenterology**, 1 jun. 1983. v. 78, n. 6, p. 374–377. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6859017/>>. Acesso em: 20 maio 2024.

MOSCA, A. *et al.* Noninvasive diagnostic tools for pediatric NAFLD: where are we now? **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, 7 set. 2020. v. 14, n. 11, p. 1035–1046. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474124.2020.1801413>>. Acesso em: 26 ago. 2024.

MUSTACICH, D. J.; BRUNO, R. S.; TRABER, M. G. Vitamin E. **ScienceDirect**, 1 jan. 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0083672907760016?via%3Dihub>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

NAGASHIMADA, M.; OTA, T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. **IUBMB Life**, 27 dez. 2018. v. 71, n. 4, p. 516–522. Disponível em: <<https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iub.1991>>. Acesso em: 14 jul. 2024.

NAN, Y.-M. *et al.* Antioxidants vitamin E and 1-aminobenzotriazole prevent experimental non-alcoholic steatohepatitis in mice. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, jan. 2009. v. 44, n. 9, p. 1121–1131. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19606393/>>. Acesso em: 20 jun. 2024.

NASSIR, F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. **Biomolecules**, 13 jun. 2022. v. 12, n. 6, p. 824. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2218-273X/12/6/824>>. Acesso em: 20 jul. 2024.

NOBILI, V. *et al.* Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. **Hepatology**, jul. 2008. v. 48, n. 1, p. 119–128. Disponível em: <<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.22336>>. Acesso em: 2 set. 2024.

NOBILI *et al.* The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. **BMC Medicine**, 1 maio. 2009. v. 7, n. 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2684116/>>. Acesso em: 12 ago. 2024.

NOBILI *et al.* NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, 5 jul. 2019. v. 16, n. 9, p. 517–530. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41575-019-0169-z>>. Acesso em: 12 ago. 2024.

NOBILI; SOCHA, P. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, fev. 2018. v. 66, n. 2, p. 188–192. Disponível em:

<<https://journals.lww.com/jpgn/Pages/articleviewer.aspx?year=2018&issue=02000&article=00002&type=Fulltext>>. Acesso em: 2 jun. 2024.

NOUREDDIN, M. *et al.* Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Persons with Type 2 Diabetes in the United States Is Cost-effective: A Comprehensive Cost-Utility Analysis. **Gastroenterology**, nov. 2020. v. 159, n. 5, p. 1985-1987.e4. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10029948/>>. Acesso em: 19 jul. 2024.

PACANA, T.; SANYAL, A. J. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, nov. 2012. v. 15, n. 6, p. 641–648. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4984672/>>. Acesso em: 8 set. 2024.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **Journal of Clinical Epidemiology**, mar. 2021. v. 134. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435621000731>>. Acesso em: 6 ago. 2024.

PATERNOSTRO, R.; TRAUNER, M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Internal Medicine**, 7 jul. 2022. v. 292, n. 2, p. 190–204. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35796150/>>. Acesso em: 7 ago. 2024.

PEH, H. Y. *et al.* Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. **Pharmacology & Therapeutics**, 1 jun. 2016. v. 162, p. 152–169. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706242/>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

PEPPER, W.; STARR, L. **A System of Practical Medicine**. [S.l.]: Lea Brothers & Company, 1886.

PERUMPAIL, B. *et al.* The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. **Diseases**, 24 set. 2018. v. 6, n. 4, p. 86. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313719/>>. Acesso em: 14 jun. 2024.

PIERANTONELLI, I.; SVEGLIATI-BARONI, G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. United States: **Transplantation**, 2019. v. 103, n. 1, p. e1–e13. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30300287>>. Acesso em: 21 jul. 2024.

PIYAKORN POONYAM *et al.* The Effects of Combined Vitamin E and C for Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, 1 set. 2022. v. 23, n. 9, p. 2891–2899. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9810310/>>. Acesso em: 20 ago. 2024.

POLYZOS, S. A. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: Insights in epidemiology, pathogenesis, imaging, prevention and therapy. **Seminars in cancer biology**, 1 ago. 2023. v. 93, p. 20–35. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X23000688?via%3Dihub>>. Acesso em: 21 maio 2024.

POUWELS, S. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. **BMC Endocrine Disorders**, 14 mar. 2022. v. 22, n. 1. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35287643/>>. Acesso em: 2 set. 2024.

PRATT, J. S. A. *et al.* ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, jul. 2018. v. 14, n. 7, p. 882–901. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097871/>>. Acesso em: 11 jul. 2024.

RAZA, S. *et al.* Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. **Frontiers in Bioscience**, 2021. v. 26, n. 2, p. 206–237. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7116261/>>. Acesso em: 10 jun. 2024.

RONG, L. *et al.* Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Frontiers in Endocrinology**, 2022. v. 13, p. 1087260. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36726464/>>. Acesso em: 7 jun. 2024.

SAIMAN, Y.; DUARTE-ROJO, A.; RINELLA, M. E. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. **Annual Review of Medicine**, 27 jan. 2022. v. 73, n. 1, p. 529–544. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10074159/>>. Acesso em: 2 jul. 2024.

SANDEL, P. *et al.* You Are What You Eat: A Review on Dietary Interventions for Treating Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Nutrients**, 2023. v. 15, n. 15, p. 3350. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/15/15/3350>>. Acesso em: 4 set. 2024.

SANYAL, A. J. *et al.* Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. **New England Journal of Medicine**, 6 maio. 2010. v. 362, n. 18, p. 1675–1685. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928471/>>. Acesso em: 24 ago. 2024.

SARKHY, AhmedA.; NOBILI, V.; AL-HUSSAINI, AbdulrahmanA. Does vitamin E improve the outcomes of pediatric nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis. **Saudi Journal of Gastroenterology**, 20 maio. 2014. v. 20, n. 3, p. 143. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4067910/>>. Acesso em: 21 ago. 2024.

SCHWIMMER, J. B. *et al.* Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, 2005. v. 42, n. 3, p. 641–649. Disponível em: <<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20842>>. Acesso em: 2 jul. 2024.

SINGAL, A. K.; JAMPANA, S. C.; WEINMAN, S. A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. **Liver International**, 29 jul. 2011. v. 31, n. 10, p. 1432–1448. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2011.02604.x>>. Acesso em: 23 ago. 2024.

SOFTIC, S.; COHEN, D. E.; KAHN, C. R. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. **Digestive diseases and sciences**, 2016.

v. 61, n. 5, p. 1282–93. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856717>>. Acesso em: 10 jul. 2024.

SURE, B. DIETARY REQUIREMENTS FOR REPRODUCTION. **Journal of Biological Chemistry**, jan. 1924. v. 58, n. 3, p. 693–709. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818853297>>. Acesso em: 6 ago. 2024.

SVEGLIATI-BARONI, G. *et al.* Lipidomic biomarkers and mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease. **Free Radical Biology and Medicine**, 20 nov. 2019. v. 144, n. 293-309, p. 293–309. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584919303260?via%3Dihub>>. Acesso em: 21 ago. 2024.

TENG, M. *et al.* Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. **Clinical and molecular hepatology**, 12 jun. 2024. v. 29, n. Suppl, p. S32–S42. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10029957/>>.

TOSHIFUMI YODOSHI *et al.* Identifying Predictors of Response to Vitamin E for the Treatment of Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis. **JPEN, Journal of parenteral and enteral nutrition/JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, 27 jan. 2020. v. 44, n. 7, p. 1301–1307. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590297/>>. Acesso em: 2 set. 2024.

TRABER, M. G. Vitamin E Regulatory Mechanisms. **Annual Review of Nutrition**, ago. 2007. v. 27, n. 1, p. 347–362. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093819>>. Acesso em: 10 jun. 2024.

VADARLIS, A. *et al.* Systematic review with meta-analysis: The effect of vitamin E supplementation in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 18 ago. 2020. v. 36, n. 2, p. 311–319. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.15221>>. Acesso em: 22 ago. 2024.

VADARLIS *et al.* The anthropometric and biochemical profile of pediatric non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis. **Clinical**

Nutrition, jan. 2022. v. 41, n. 1, p. 105–121. Disponível em: <[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(21\)00525-2/abstract](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(21)00525-2/abstract)>.

Acesso em: 27 ago. 2024.

WANG, C. *et al.* Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. **World Journal of Gastroenterology**, 1 jan. 2008. v. 14, n. 10, p. 1598–1598. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693759/>>. Acesso em: 27 jul. 2024.

WANG, X. *et al.* Fenofibrate alleviates NAFLD by enhancing the PPAR α /PGC-1 α signaling pathway coupling mitochondrial function. **BMC pharmacology & toxicology**, 3 jan. 2024. v. 25, n. 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10765888/>>. Acesso em: 3 jun. 2024.

WEI, S. *et al.* NAFLD and NASH: etiology, targets and emerging therapies. **Drug Discovery Today**, 1 fev. 2024. v. 29, n. 3, p. 103910. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38301798/>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

WHITTLE, K.; DUNPHY, P.; PENNOCK, J. The isolation and properties of δ -tocotrienol from Hevea latex. **Biochemical Journal**, 1 jul. 1966. v. 100, n. 1, p. 138–145. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1265104/>>. Acesso em: 29 jul. 2024.

XANTHAKOS, S. A. Nonalcoholic Steatohepatitis in Children. **Clinics in Liver Disease**, 1 ago. 2022. v. 26, n. 3, p. 439–460. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089326122000381?via%3Dihub>>. Acesso em: 1º jul. 2024.

YAMAGUCHI, K. *et al.* Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, 29 maio. 2007. v. 45, n. 6, p. 1366–1374. Disponível em: <<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21655>>. Acesso em: 21 ago. 2024.

YOUNOSSI, Z. *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, 20 set.

2017. v. 15, n. 1, p. 11–20. Disponível em: <<http://www.natap.org/2018/fattyLiver/nrgastro.2017.109.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2024.

ZHI CHUN ZHANG *et al.* Upregulation of miR-125b by estrogen protects against non-alcoholic fatty liver in female mice. **Journal of Hepatology**, 1 dez. 2015. v. 63, n. 6, p. 1466–1475. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26272872/>>. Acesso em: 2 set. 2024.

ZHU, B. *et al.* Non-alcoholic Steatohepatitis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, 7 set. 2021. v. 8. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8452937/>>. Acesso em: 2 jul. 2024.