

Silimarina

Hernani Pinto de Lemos Júnior¹, André Luis Alves de Lemos^{II}

Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM), Centro Cochrane do Brasil

Silybum marianum, também chamado cardo de leite, é uma planta da família *Asteraceae*. É originária do sul da Europa até a Ásia e atualmente encontrada em todo o mundo. Nomes comuns para essa espécie incluem leite thistle abençoado, Marian Thistle, Mary Cardo, Cardo de Santa Maria, Milk Thistle Mediterrâneo e Thistle Variegated. Na alopatia e na fitoterapia, é utilizada em doenças hepáticas (icterícia, cirrose e hepatite), em doenças da vesícula biliar e serve como hepatoprotetor contra venenos. O extrato dessa planta tem seu uso medicinal sob o nome de silimarina, que compreende um complexo composto por várias substâncias (flavonoides: silibina ou silibinina, silidianina, silichristina), também com ações extra-hepáticas descritas, como antifúngicas, antiedema cerebral e antidepressivas.¹⁻³

Estudos experimentais em animais demonstraram uma ação hepatoprotetora da silimarina contra o paracetamol,^{4,5} radiação,⁶ sobrecarga de ferro,⁷ faloidina^{8,9} e tetracloreto de carbono.¹⁰ Essa ação hepatoprotetora pode ocorrer pela inibição da formação de peróxidos lipídicos, eliminação de radicais livres, mudança das propriedades físicas das membranas celulares¹¹ e pela redução da fibrogênese hepática.¹²

As bebidas alcoólicas, quando ingeridas regularmente e em grandes quantidades, podem ser um dos principais agentes externos que agridem o fígado. Essa agressão pode levar a um processo inflamatório do órgão, seguido de infiltração gordurosa que pode evoluir para fibrose progressiva até culminar com a cirrose hepática e todas as suas consequências.¹³⁻¹⁷ Muitas terapias são propostas e feitas para a doença alcoólica hepática, porém, não há unanimidade sobre o real benefício dessas terapias.¹⁸⁻²⁶

Os vírus das hepatites B e C podem propiciar hepatopatia crônica que também pode progredir para a cirrose, principalmente se coexistir hepatopatia alcoólica.²⁷ Atualmente, existem várias drogas efetivas, isoladas ou em combinação, utilizadas no tratamento das hepatites B e C. Embora seus benefícios sejam significativos em termos de

aumento da sobrevida, elas têm efeitos adversos e são de alto custo.²⁸⁻³³

Os quadros clínicos de doença hepática podem variar de acordo com o agente causal, com a susceptibilidade individual e o *modus vivendi*. Hepatopatias ativas com sintomatologia e perdas da qualidade de vida são importantes porque explicitam alto grau de acometimento do parênquima hepático que pode levar à morte. O transplante de fígado deve ser considerado nesses pacientes com doença hepática avançada alcoólica.^{34,35}

Embora existam muitas referências em estudos experimentais em animais que mostram os benefícios da silimarina nas hepatopatias, procuramos na literatura estudos em humanos que ratifiquem a efetividade desta droga nas hepatopatias moderadas e graves, principalmente na doença alcoólica e nas hepatites virais B e C.

Encontramos uma revisão sistemática (RS) na biblioteca Cochrane³⁶ que procurou evidenciar o efeito da silimarina nas hepatopatias alcoólicas e virais. No desfecho mortalidade, esta RS encontrou nove estudos cuja resultante da metanálise mostrou significância estatística para o grupo da silimarina quando comparado ao placebo (intervalo de confiança, IC, de 0,34 a 0,98), em pacientes com doença hepática alcoólica. Quando essa metanálise foi realizada somente em estudos com alta qualidade metodológica (três estudos), não mostrou significância estatística para nenhum grupo (IC de 0,49 a 1,12). Um grupo de pacientes com comorbidade de alcoolismo e hepatite C (um estudo) também não mostrou benefício no uso da silimarina (IC de 0,62 a 1,99). Neste desfecho vital, nenhum dado foi fornecido em pacientes portadores de hepatite B e C isoladamente. Quando se fez a metanálise em todos os estudos, independentemente da qualidade metodológica, não houve significância estatística tanto em seis estudos com menos de seis meses de duração (IC 0,04 a 3,22), como em sete estudos com mais de seis meses de duração (IC de 0,54 a 1,20). Ou-

¹Médico, mestre e doutor em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Médico pesquisador do Centro de Pesquisas em Revisões Sistemáticas do Centro Cochrane do Brasil. E-mail: hernanijr@uol.com.br

^{II}Médico, mestre e doutorando em Medicina Interna e Terapêutica e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Coordenador adjunto e professor titular da Faculdade de Medicina do Centro Universitário São Camilo. E-mail: docandre.lemos@gmail.com

tros desfechos medidos nessa RS foram complicações clínicas das hepatopatias como ascite, encefalopatia hepática e sangramento, e nenhum deles teve significância estatística. Alterações bioquímicas laboratoriais, como tempo de protrombina, bilirrubinas e albumina sérica, não mostraram alterações estatisticamente significantes no grupo da silimarina quando comparado ao placebo. Redução significativa foi evidenciada em pacientes com doença hepática alcoólica na transaminase pirúvica (IC de -16,93 a -6,43), na transaminase oxalacética, (IC de -13,61 a -4,98), na gama glutamil transferase (IC de -38,66 a -25,21), mas não evidenciadas em pacientes com hepatites B e C.

Embora estudos experimentais demonstrem há mais de 40 anos benefícios do uso da silimarina em hepatopatias diversas, não encontramos evidências desses benefícios nas hepatopatias cuja evolução pode ser fatal, como na doença hepática alcoólica e nas hepatopatias virais B e C. Poderíamos indicar o uso da silimarina como coadjuvante no tratamento das hepatopatias não evolutivas cujo agente causal possa ser totalmente removido.

REFERÊNCIAS

- Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed*. 2008;15(1):9-20.
- Salehi M, Hasanloo T, Mehrabian S, Farahmand S. Effects of *Silybum marianum* (L.) Gaertn seeds extract on dermatophytes and saprophytes fungi in vitro compare to clotrimazol. *Pharmaceutical Sciences*. 2011;16(4):203-10. Disponível em: <http://www.library.nhs.uk/booksandjournals/details.aspx?t=Silybum+marianum&tstfo=True&tsc=bnj.ovi.amed,bnj.ovi.bnja,bnj.ovi.ebs.cinahl,bnj.ovi.emez,bnj.ovi.ebs.heh,bnj.ovi.hmic,bnj.pub.MED,bnj.ovi.psyh&tp=1&tstf=srt.publicationdate&tstfld=fld.title&tstr=bnj.ovi&tstid=ovid.com:/bib/embase/2011157711&tpc=35&tid=1>. Acessado em 2011 (22 nov).
- Sayyah M, Boostania H, Pakseresht S, Malayeri A. Comparison of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. with fluoxetine in the treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(2):362-5.
- Campos R, Garrido A, Guerra R, Valenzuela A. Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. *Planta Med*. 1989;55(5):417-9.
- Muriel P, Garcíapiña T, Perez-Alvarez V, Mourelle M. Silymarin protects against paracetamol-induced lipid peroxidation and liver damage. *J Appl Toxicol*. 1992;12(6):439-42.
- Hakov'a H, Misúrová E. The effect of silymarin and gamma radiation on nucleic acids in rat organs. *J Pharm Pharmacol*. 1993;45(10):910-2.
- Szilárd S, Szentyörgyi D, Demeter I. Protective effect of Legalon in workers exposed to organic solvents. *Acta Med Hung*. 1988;45(2):249-56.
- Floersheim GL, Eberhard M, Tschumi P, Duckert F. Effects of penicillin and silymarin on liver enzymes and blood clotting factors in dogs given a boiled preparation of *Amanita phalloides*. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1978;46(2):455-62.
- Tuchweber B, Sieck R, Trost W. Prevention of silybin of phalloidin-induced acute hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1979;51(2):265-75.
- Rauen HM, Schriewer H. Die antihepatotoxische Wirkung von Silymarin bei experimentellen Leberschädigungen der Ratte durch Tetrachlorkohlenstoff, D-Galaktosamin und Allylalkohol [The antihepatotoxic effect of silymarin on liver damage in rats induced by carbon tetrachloride, d-galactosamine and allyl alcohol]. *Arzneimittelforschung*. 1971;21(8):1194-201.
- Valenzuela A, Barria T, Guerra R, Garrido A. Inhibitory effect of the flavonoid silymarin on the erythrocyte hemolysis induced by phenylhydrazine. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985;126(2):712-8.
- Boigk G, Stroedter L, Herbst H, et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology*. 1997;26(3):643-9.
- Rubin E, Lieber CS. Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers. *N Engl J Med*. 1968;278(16):869-76.
- Sørensen TIA, Orholm M, Bentsen KD, et al. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet*. 1984;2(8397):241-4.
- Marbet UA, Bianchi L, Meury U, Stalder GA. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 1987;4(3):364-72.
- Morgan MY. Alcoholic liver disease: natural history, diagnosis, clinical features, management, prognosis and prevention. In: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 1185-238.
- Lieber CS. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):113-28.
- Gluud C. Testosterone and alcoholic cirrhosis. Epidemiologic, pathophysiologic and therapeutic studies in men. *Dan Med Bull*. 1988;35(6):564-75.
- Mezey E, Caballería J, Mitchell MC, et al. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 1991;14(6):1090-6.
- Trinchet JC, Balkau B, Poupon RE, et al. Treatment of severe alcoholic hepatitis by infusion of insulin and glucagon: a multicenter sequential trial. *Hepatology*. 1992;15(1):76-81.
- Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut*. 1995;37(1):113-8.
- Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999;30(6):1081-9.
- Gluud C. Alcoholic hepatitis: no glucocorticosteroids? Falk Symposium 121. Steatosis (NASH and ASH). Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers. 2001;121:322-42.
- Rambaldi A, Iaquinto G, Gluud C. Anabolic-androgenic steroids for alcoholic liver disease: a Cochrane review. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1674-81.
- Rambaldi A, Gluud C. Meta-analysis of propylthiouracil for alcoholic liver disease--a Cochrane Hepato-Biliary Group Review. *Liver*. 2001;21(6):398-404.
- Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, et al. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(11):1765-72.
- Chang TT, Lin CY, Chow NH, et al. Hepatitis B and hepatitis C virus infection among chronic alcoholic patients with liver disease in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 1994;93(2):128-33.
- Main J, McCarron B, Thomas HC. Treatment of chronic viral hepatitis. *Antivir Chem Chemother*. 1998;9(6):449-60.
- Lok AS, McMahon B; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34(6):1225-41.
- Pianko S, McHutchison JG. Treatment of hepatitis C with interferon and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(6):581-6.

31. Zavaglia C, Airoidi A, Pinzello G. Antiviral therapy of HBV- and HCV-induced liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30(3):234-41.
32. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology.* 2000;31(4):997-1004.
33. Russo F, Bacosi M, Miglioresi L, Ricci GL. Leucopenia is a side effect of combination therapy for hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(4):1100-1.
34. Poynard T, Barthelemy P, Fratte S, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a case-control study and simulated controls. *Lancet.* 1994;344(89201):502-7.
35. Lieber CS. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *J Hepatol.* 2000;32(1 Suppl):113-28.
36. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003620.

INFORMAÇÕES

Endereço para correspondência:

Hernani Pinto de Lemos Júnior
 Centro Cochrane do Brasil
 Rua Pedro de Toledo, 598
 Vila Clementino – São Paulo (SP)
 CEP 04039-001
 Tel./Fax. (11) 5575-2970/5579-0469
 E-mail: cochrane.dmed@epm.br

Fontes de fomento: nenhuma declarada

Conflito de interesse: nenhum declarado

Data de entrada: 16 de novembro de 2011

Data da última modificação: 16 de novembro de 2011

Data de aceitação: 30 de novembro de 2011

PALAVRAS-CHAVE:

Silimarina.
 Cirrose hepática.
 Hepatite B.
 Hepatite C.
 Alcoolismo.

RESUMO

Introdução: A silimarina é uma planta conhecida há décadas e com propriedades medicinais variadas direcionadas para o fígado.

Objetivo: Verificar evidências do uso da silimarina na doença alcoólica do fígado e nas hepatites B e C.

Métodos: Revisão sistematizada da literatura por meio de busca eletrônica, incluindo estudos com boa qualidade metodológica que avaliem os efeitos da silimarina em hepatopatias.

Resultados: Uma revisão sistemática com 13 estudos e somente 3 deles com boa qualidade metodológica mostraram resultados não satisfatórios nas hepatopatias crônicas evolutivas mais comuns como por doença alcoólica e hepatites virais B e C. Foram demonstradas alterações estatisticamente significantes na diminuição das transaminases e gama-GT (gama-glutamil transpeptidase) na doença hepática alcoólica, porém, sem alterar a mortalidade e outros parâmetros clínicos e bioquímicos tanto na hepatopatia alcoólica como nas hepatopatias virais.

Conclusão: Estudos experimentais mostraram efeitos benéficos da silimarina nas hepatopatias por diversas drogas. No entanto, não há evidências suficientes de sua eficácia e segurança no tratamento de hepatopatias crônicas alcoólicas e virais no seu desfecho maior, a mortalidade.