

**PONTIFÍCIA UNIVERSITÁRIA CATÓLICA DE GOIÁS**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA**

**FARMÁCIA**

**NATHIANE GONÇALVES MIOTO**

***Silybum marianum* L. – EMPREGO FARMACOLÓGICO EM AFECÇÕES  
HEPÁTICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**GOIÂNIA, GOIÁS**

**2024**

NATHIANE GONÇALVES MIOTO

***Silybum marianum* L. – EMPREGO FARMACOLÓGICO EM AFECÇÕES  
HEPÁTICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso,  
apresentado ao Curso de Farmácia da  
Pontifícia Universitária Católica de Goiás,  
como requisito para obtenção do título de  
Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Prof. Dra. Suzana Ferreira  
Alves.

GOIÂNIA, GOIÁS

2024

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus por todas as oportunidades e bênçãos que me permitiram chegar até aqui. Agradeço aos meus pais, Gilvane e Natanael, por todo o amor, apoio incondicional e incentivo. Expresso também minha gratidão aos meus colegas e amigos, por estarem sempre ao meu lado, ouvindo-me e oferecendo palavras de conforto nos momentos mais desafiadores.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à Professora Dra. Suzana Ferreira Alves, cuja dedicação, paciência e orientação foram cruciais ao longo de todo o processo de elaboração deste trabalho. Sua vasta experiência na área e seus profundos conhecimentos teóricos proporcionaram o norte necessário para o desenvolvimento desta revisão.

Por fim, dedico este trabalho à memória de minha avó, cuja ausência é profundamente sentida. Sua sabedoria e amor incondicional sempre me inspiraram a buscar conhecimento e a superar obstáculos.

## RESUMO

**Introdução:** As doenças hepáticas representam um problema de saúde pública global, acarretando alto impacto socioeconômico, incluindo o aumento dos custos médicos e a redução da produtividade. Diante deste cenário, torna-se urgente o desenvolvimento de tratamentos mais eficientes e acessíveis para estas afecções. Diversas plantas medicinais têm demonstrado propriedades hepatoprotetoras, ou seja, com capacidade de prevenir ou reparar danos ao fígado. Dentre essas alternativas promissoras destaca-se o *Silybum marianum* L. **Objetivo:** A presente pesquisa buscou descrever a eficácia do cardo mariano como um aliado no tratamento de distúrbios hepáticos. **Materiais e Métodos:** Para tal, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, reunindo artigos científicos relevantes em inglês, português e espanhol, por meio de busca eletrônica nos bancos de dados, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e National Library of Medicine (PubMed). **Resultados:** Através do estudo foi possível explorar mais sobre o *Silybum marianum*, comumente conhecido como “cardo mariano”, planta nativa da região do Mediterrâneo, Ásia e Norte da África, mas atualmente é cultivada em todo o mundo. A silimarina é um metabólito secundário obtido do cardo mariano, amplamente estudado por suas propriedades farmacológicas e notável riqueza em flavonolignanas. Sua importância reside na capacidade de prevenir e tratar eficazmente diversas doenças hepáticas, como cirrose, carcinoma hepatocelular e fibrose hepática. Seu mecanismo de ação envolve três principais vias: ação antioxidante, anti-inflamatória e antifibrótica. Quando administrada por via oral, sua biodisponibilidade é baixa devido à sua natureza lipofílica e limitada solubilidade em água, mas é rapidamente metabolizada no fígado por meio de reações de biotransformação de fase I e II. Diante desse mecanismo a indústria farmacêutica atualmente oferece diversas especialidades medicamentosas amplamente comercializadas, incluindo Legalon®, Steaton®, Silimalon®, Forfig®, Lison® e Figmed®. **Conclusão:** O cardo mariano demonstrou ser um fitoterápico com potencial terapêutico significativo, apresentando benefícios que vão além de sua ação antioxidante e hepatoprotetora. Considerando as altas taxas de morbidade e mortalidade global das doenças hepáticas, a intervenção precoce com o tratamento com silimarina pode maximizar seus efeitos terapêuticos, tornando-a uma terapia complementar valiosa para várias condições hepáticas como cirrose e danos hepáticos induzidos por álcool e drogas.

**Palavras-Chave:** Etnofarmacologia, Flavolignanas, Fitoterapia, Silibina, Silimarina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Liver diseases represent a global public health problem, causing high socioeconomic impact, including increased medical costs and reduced productivity. Given this scenario, the development of more efficient and accessible treatments for these conditions is urgent. Several medicinal plants have demonstrated hepatoprotective properties, that is, with the ability to prevent or repair liver damage. Among these promising alternatives, *Silybum marianum* L. stands out. **Objective:** This research sought to describe the efficacy of milk thistle as an ally in the treatment of liver disorders. **Materials and Methods:** For this purpose, an integrative review of the literature was carried out, gathering relevant scientific articles in English, Portuguese and Spanish, through electronic searches in the databases Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar and National Library of Medicine (PubMed). **Results:** Through the study, it was possible to explore more about *Silybum marianum*, commonly known as "milk thistle", a plant native to the Mediterranean region, Asia and North Africa, but currently cultivated worldwide. Silymarin is a secondary metabolite obtained from milk thistle, widely studied for its pharmacological properties and remarkable richness in flavonolignans. Its importance lies in its ability to effectively prevent and treat several liver diseases, such as cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver fibrosis. Its mechanism of action involves three main pathways: antioxidant, anti-inflammatory and antifibrotic action. When administered orally, its bioavailability is low due to its lipophilic nature and limited solubility in water, but it is rapidly metabolized in the liver through phase I and II biotransformation reactions. Given this mechanism, the pharmaceutical industry currently offers several widely marketed drug specialties, including Legalon®, Steaton®, Silimalon®, Forfig®, Lison® and Figmed®. **Conclusion:** Milk thistle has been shown to be a phytotherapeutic agent with significant therapeutic potential, presenting benefits that go beyond its antioxidant and hepatoprotective action. Considering the high global morbidity and mortality rates of liver diseases, early intervention with silymarin treatment may maximize its therapeutic effects, making it a valuable complementary therapy for several liver conditions such as cirrhosis and alcohol- and drug-induced liver damage.

**Keywords:** Ethnopharmacology, Flavonolignans, Phytotherapy, Silybin, Silymarin.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	8
2. OBJETIVO.....	9
3. METODOLOGIA .....	9
4. DESENVOLVIMENTO .....	10
4.1 HISTÓRICO.....	10
4.2 DESCRIÇÃO BOTÂNICA.....	11
4.2.1 ANATOMIA VEGETAL.....	11
4.2.2 CULTIVO.....	12
4.3 ETNOFARMACOLOGIA.....	13
4.4 METABÓLITOS SECUNDÁRIOS .....	13
4.5 INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS .....	15
4.6 FARMACOLOGIA .....	20
4.7 INDICAÇÕES SECUNDÁRIAS .....	22
4.8 FITORÁPICOS.....	24
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	26
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

Figura 1. Planta <i>S. marianum</i> .....	11
Figura 2: Estruturas químicas dos principais componentes da silimarina.....	14
Figura 3: Principais propriedades da Silimarina.....	16

### QUADRO

Quadro 1. Uso etnofarmacológico do <i>S. marianum</i> .....	13
---	----

### TABELA

Tabela 1: Medicamentos com Cardo Mariano no Mercado Farmacêutico Brasileiro.....	24
--	----

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças hepáticas representam um transtorno significativo para a saúde global, sendo responsáveis por uma parte da morbidade e mortalidade de pessoas em todo o mundo, visto que as doenças hepáticas crônicas podem levar a condições mais graves, como cirrose e carcinoma hepatocelular. O custo financeiro que as doenças hepáticas assumem devido a despesas médicas e perda de produtividade destaca a necessidade de soluções e tratamentos eficientes para que haja mais avanços terapêuticos e inovadores.<sup>1</sup>

Nesse sentido, vários estudos mostram que numerosos medicamentos e substâncias à base de plantas têm efeitos hepatoprotetores, o que significa que podem prevenir ou reparar danos no fígado.<sup>2,3</sup> Dentre os compostos naturais considerados protetores do fígado, destaca-se o “cardo leiteiro”, conhecido cientificamente como *Silybum marianum*.<sup>4</sup>

O *Silybum marianum* L., é originalmente do Mediterrâneo, Ásia e regiões do Norte da África, mas é cultivado hoje em diversas partes do mundo.<sup>5</sup> O “cardo mariano” é uma planta rica em diversos metabólitos secundários como os flavonoides, porém a silimarina, é o seu principal marcador de interesse farmacológico, contendo compostos poliméricos e polifenólicos oxidados e em menor quantidade, ácidos graxos, esteróis, carboidratos, aminoácidos, proteínas e açúcares.<sup>6,8</sup>

A silimarina, especificamente, é composta por uma variedade de flavonolignanas e tem sido objeto de extensas investigações pré-clínicas, revelando notáveis atributos antioxidantes, hepatoprotetores, anti-inflamatórias, imunomoduladoras (modulador de células T), e preventivas da peroxidação lipídica.<sup>6</sup>

Atualmente, a silimarina é empregada no tratamento de doenças inflamatórias crônicas do fígado, como hepatite crônica e aguda, esteatose hepática e cirrose. Além de, estudos também demonstrarem sua potencialidade no tratamento do diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, condições oncológicas, entre outras.<sup>7</sup>

## 2. OBJETIVO

Realizar um levantamento sobre o emprego farmacológico do cardo mariano (*Silybum marianum*), para tratar afecções hepáticas, com base em uma revisão sistemática da literatura.

## 3. METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão bibliográfica qualitativa e descritiva, sobre o emprego farmacológico do cardo mariano (*Silybum marianum* L.) para afecções hepáticas.

Os critérios de inclusão priorizaram publicações que descrevessem a espécie vegetal, seus efeitos, mecanismo de ação e também artigos que abordassem seu histórico ao redor do mundo. Em contrapartida, os critérios de exclusão basearam-se na irrelevância dos artigos em relação ao tema, abrangendo a eliminação de estudos que não fossem experimentais, revisões ou que não apresentassem dados significativos sobre a espécie em questão. Também foram descartadas publicações fora do intervalo especificado (1968 a 2024), além de artigos que apresentam metodologias questionáveis ou dados insuficientes para análise.

Foram selecionados materiais disponíveis entre os anos de 1968 e 2024. Inicialmente, foram identificados 182 artigos científicos; no entanto, 31 deles foram descartados por não estarem relacionados ao objetivo da pesquisa. Dentre os artigos restantes, apenas 29 constituíram pesquisas experimentais, enquanto 135 foram revisões bibliográficas ou pesquisas.

Nesse sentido, foi realizado um levantamento de artigos científicos em inglês, português e espanhol, por meio de busca eletrônica nos bancos de dados, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e National Library of Medicine (PubMed) e na revista Research, Society and Development. Para isso, utilizou-se as seguintes palavras-chave como descritores: Etnofarmacologia, Flavolignanas, Fitoterapia, Silibina, Silimarina.

## 4. DESENVOLVIMENTO

### 4.1 HISTÓRICO

O uso de medicamentos derivados de plantas, fitoterápicos, remonta a milhares de anos, comprovando sua eficácia e propriedades terapêuticas no tratamento de diversas doenças.<sup>8</sup> Essa prática ancestral vem crescendo em todo o mundo, com o incentivo da Organização Mundial da Saúde (OMS), principalmente em países em desenvolvimento.<sup>9</sup>

O *Silybum marianum* L., conhecido popularmente como cardo mariano ou cardo leiteiro (no inglês "Milk thistle"), é um exemplo notável do potencial da fitoterapia para a saúde do fígado.<sup>10</sup> Sua história terapêutica data a 2.000 anos na medicina tradicional europeia<sup>11,12</sup>, e sua reputação se mantém até hoje, sendo eficaz contra diversos distúrbios hepáticos como: cirrose hepática, hepatite secundária devido a exposição de substâncias tóxicas, fibrose hepática, hepatites virais crônicas, dentre outras.<sup>13</sup>

Porém, o seu emprego medicinal de fato remonta à Europa do século I d.C. Suas propriedades medicinais foram documentadas por Dioscórides, um médico e botânico grego (40-90 d.C.), que o recomendava para tratar picadas de cobra.<sup>14</sup> Enquanto, Plínio, o velho, naturalista romano, descreveu que a mistura do extrato da planta com mel era um excelente remédio para tratar de problemas biliares.<sup>15, 45</sup>

No século XVI, o fitoterapeuta inglês Nicholas Culpeper o prescrevia para icterícia e expelir pedras.<sup>15, 45</sup> Já no século XIX, o cientista alemão Johannes Gottfried Rademacher comprovou os benefícios de suas tinturas de sementes para doenças hepáticas. Todavia, somente em 1534 que esta planta foi descrita como possível uso para problemas na região do fígado, por Otto Brumfels.<sup>16</sup>

Durante o século XIX, os colonos europeus transportaram o cardo leiteiro para a América do Norte, onde agora já se encontra naturalizado tanto nos Estados Unidos quanto na América do Sul.<sup>17</sup> E apenas em 1960 seu princípio ativo foi isolado de extratos de plantas, por Janiak e Hansel, sendo que a sua estrutura química foi elucidada em 1968 por Petter and Hansel, assim como Wagner et al. (1968, 1971).<sup>18,19</sup>

Em 1999, Sonnenbichler et al. isolou uma mistura chamada de silimarina, composta principalmente por silibina, silicristina, silidianina e isosilibina, os quais são encontrados em maiores concentrações nas frutas, sementes e folhas da planta.<sup>15, 45</sup>

A primeira formulação comercial de silimarina foi desenvolvida em 2005 pela Rottapharm/Madaus (Colônia, Alemanha) e está em total conformidade com as especificações analíticas descritas na Farmacopeia Europeia 01/2005 para "Milk Thistle

Fruit". A silimarina recebeu aprovação de vários países para tratar problemas hepáticos na Ásia, América, Europa, África e Austrália.<sup>4</sup>

Esta espécie introduzida no Brasil é frequentemente disponível nos comércios na forma de um extrato padronizado derivado de seus frutos e sementes, o qual é denominado silimarina.<sup>20</sup>

## 4.2 DESCRIÇÃO BOTÂNICA

### 4.2.1 ANATOMIA VEGETAL

O gênero *Silybum* compreende duas espécies: *Silybum eburneum* Coss. et Dur., com folhas verdes, e *Silybum marianum* L. Gaertn., com folhas verde-esbranquiçadas.<sup>22</sup> Apesar de ser relatada como uma erva daninha<sup>21</sup>, está entre os produtos fitoterápicos mais vendidos nos EUA, na Itália e em outros países.<sup>23,24</sup>



**Figura 1:** *S. marianum* (de acordo com Habán et al., 2015)

No entanto, esta planta medicinal recebe o nome de cardo leiteiro, devido às nervuras em suas folhas, que expelem um líquido branco leitoso quando quebradas. Pertence à classe Magnoliopsida, ordem Asterales, família Asteraceae, subfamília Lactucoideae, gênero *Silybum* e espécie *Silybum marianum* (L.) Gaertn.<sup>10</sup>

O cardo mariano constitui-se como uma planta medicinal robusta e resistente, que pode alcançar até 2 metros de altura<sup>25,10</sup>, caracterizada por flores roxas ou brancas, que se localizam no ápice das hastes florais.<sup>26</sup>

O caule tem de 40 a 200 cm de altura, é levemente felpudo ou glabro, ereto, estriado e ramificado na sua parte superior<sup>27</sup>, cada caule, inclusive os ramos laterais, termina em uma flor. As folhas são grandes, alternadas, espinhosas, verdes brilhantes, com nervuras brancas, e têm aproximadamente 50 - 60 cm de comprimento e 20 - 30 cm de largura, além de uma corola tubular de cinco lóbulos.<sup>21</sup>

A inflorescência (flor) é grande e solitária, composta por pequenas flores tubulares magenta-roxo, hermafroditas, agrupadas em capítulos solitários, com diâmetro entre 2,5 e 4,5 cm.<sup>28</sup>

Na base das flores, encontram-se brácteas largas e rígidas, com um apêndice branco arredondado em forma de espinho, e possui uma extensa raiz principal.<sup>29</sup> Já as cabeças das flores do cardo mariano possuem 4–8 cm de diâmetro e contêm cerca de 50–200 flores.<sup>30, 147</sup>

O fruto (cipsela), um aquênio ovóide de aproximadamente 5 mm, apresenta coloração marrom-escuro, textura lisa, aroma de cacau e sabor amargo, caracterizado por uma quantidade considerável de flavolignanos, é constituído por 6-8 sementes brancas, as quais apresentam tegumento duro.<sup>7</sup> E segundo Borges (2015), a presença da betamina nas sementes de *S. marianum*, é o que confere à planta propriedades hepatoprotetoras.<sup>10</sup>

Pesquisas anteriores demonstraram que os frutos de *S. marianum* são compostos por quatro partes: pericarpo, tegumento da semente, albúmen e embrião.<sup>31</sup> O pericarpo é composto por três camadas distintas: a epiderme, a camada subepidérmica e a camada membranosa.<sup>32, 45</sup>

Uma cabeça do fruto de *S. marianum* possui a capacidade de gerar entre 100 e 200 frutos. Para a produção de um grama de material vegetal bruto, estima-se a necessidade de aproximadamente 40 a 45 frutos.<sup>33</sup> Tradicionalmente, suas folhas têm sido usadas em saladas e o fruto torrado utilizado como um substituto do café.<sup>34</sup>

A silimarina está presente em toda a planta, mas se concentra no tegumento das sementes e frutos.<sup>44</sup> As Farmacopeias Europeia e Americana estabelecem que os frutos maduros de *S. marianum* contém pelo menos 1,5-2% de extrato padronizado de silimarina. Os extratos comercializados desses frutos, por sua vez, contêm entre 70% a 80% de silimarina em sua composição.<sup>35,36, 45</sup>

#### **4.2.2 CULTIVO**

A espécie *S. marianum* é nativa do sul da Europa, da Ásia Menor e do norte da África, mas atualmente é cultivada em outras regiões como as Américas do Norte e do Sul e o sul da Austrália, além disso, integra a medicina tradicional europeia e a do sudeste asiático.<sup>29</sup>

Devido à sua adaptabilidade, prospera em diferentes tipos de solo, desde arenosos até argilosos mais densos, é uma espécie anual ou bienal. A germinação das sementes é realizada diretamente no solo, durante duas estações distintas: outono e primavera. Ademais, apresenta uma notável resistência a seca e as chuvas regulares costumam ser suficientes.<sup>37, 38, 39, 40</sup>

Já a sua alta competitividade, suprime o desenvolvimento de plantas próximas, por isso é considerado uma erva daninha de alto risco em diversas regiões.<sup>41, 42, 43</sup>

É importante salientar que a composição da silimarina está sujeita a variações significativas, influenciadas pelo cultivo do *S. marianum* como condições do solo, clima e a época da colheita.<sup>46, 47, 48</sup>

### 4.3 ETNOFARMACOLOGIA

O conhecimento etnofarmacológico, se revela como um elemento crucial na busca por novos medicamentos e no desenvolvimento de estratégias para triagem farmacológica e fitoquímica.<sup>49, 150</sup> O *Silybum marianum*, é um notável exemplo, sendo utilizado popularmente no tratamento de diversas afecções, como doenças hepáticas, gastrointestinais e biliares (Tabela 1).

Quadro 1. Uso etnofarmacológico do *S. marianum*

País	Parte	Usos médicos	Preparação e via de administração	Referência
<b>Itália</b>	Raízes, cascas e frutos imaturos	Tratamento de gastroenterites, diarréias e disenteria	-	(Fortini et al., 2016; Passalacqua et al., 2007).
<b>Espanha</b>	Parte aérea	Hepatoprotetor, colagogo e diurético	Interno	(Darias et al., 1989)
<b>Egito</b>	Folhas, os frutos e as sementes	Doenças hepáticas, depressão e enxaquecas e são utilizadas para analgesia geral	Tintura – sementes Infusão – folhas, frutos (Interno)	(Eissa et al., 2014)
<b>Bulgária</b>	Semente	Remédio para doenças do fígado e da bexiga	Infusão (Interno)	(Ivancheva e Stantcheva, 2000).
<b>Peru</b>	Planta inteira, sementes	Analgésico local, reumatismo, resfriado e gripe, dor de cabeça, aquecedores corporais, insuficiência hepática e hepatotônica, epilepsia	Partes aéreas fervidas, folhas são comidas mastigadas, comidas cruas e em infusão	(Sargin et al., 2015)
<b>Irã</b>	Raízes e caule	Remédio para hipertensão arterial e febre	-	(Mirdeilami et al., 2011 ).

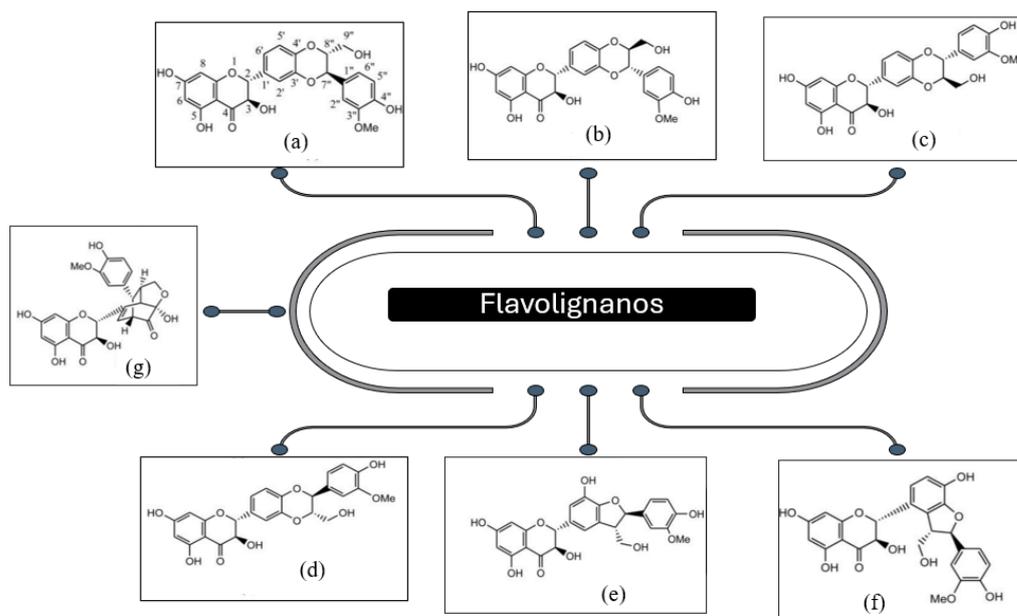
### 4.4 METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

O *S. marianum* se destaca como uma fonte crucial de metabólitos secundários com relevância medicinal. Entre eles, a silimarina, um extrato dos frutos/sementes, assume o papel principal. É composta por uma mistura complexa de flavonoides únicos – flavonolignanas, que representam 70-80% de sua composição, tornando-a o metabólito secundário mais notável dessa planta.<sup>57, 58</sup>

Pois, os flavonoides possuem diversas atividades biológicas, incluindo propriedades antioxidantes, o que demonstra seu potencial hepatoprotetor, combatendo eficazmente o estresse oxidativo e a inflamação hepática, regulando o metabolismo lipídico de maneira favorável e promovendo a homeostase do eixo intestino-fígado.<sup>59</sup> Além de ser associado à prevenção da carcinogênese cutânea, tendo então potencial anticancerígeno.<sup>60</sup>

Estruturalmente, os flavonolignanos são formados pela combinação de um flavonoide (taxifolina) e uma unidade fenilpropano (álcool coniferílico), unidas por um anel oxirano.<sup>61, 62, 63, 64, 147, 150</sup> Eles se desenvolvem no pericarpo, que é a parte externa do fruto de *S. marianum*.<sup>65</sup>

Os sete principais flavonolignanos presentes no cardo mariano são: as silibinas A (a) e B (b), as isossilibina A (c) e B (d), a silicristina A (e), a isossilicrisina (f) e a silidianina (g) (Figura 2). Dentre estes, a silibinina destaca-se por ser o componente com maior atividade biológica, representando 50-70% do total, e é, portanto, o flavonolignano mais estudado.<sup>66, 67, 147</sup>



**Figura 2:** Estruturas químicas dos principais componentes da silimarina. (Adaptado de: MARMOUZI et al., 2021). Legenda: silibina A (a) e silibina B (b), isossilibina A (c) e isossilibina B (d), a silicristina A (e), a isossilicrisina (f) e a silidianina (g).

Entretanto, possui uma fração de 20 a 40% de compostos poliméricos e polifenólicos oxidados. Em menor quantidade, também contém flavonoides como taxifolina e quercetina, bem como ácidos graxos (linoleico, oleico, palmítico, behênico etc.), esteróis (colesterol, campesterol, estigmasterol, sitosterol), taninos, carboidratos, aminoácidos, proteínas e açúcares (arabinose, ramnose, xilose, glicose).<sup>68</sup>

Adicionalmente, as sementes de *S. marianum* contêm um teor relativamente alto de óleo (18–31%) que é rico em ácidos graxos insaturados, principalmente ácido linoléico (42–54%) e ácido oleico (21–36%).<sup>69</sup> O flavonoide cianidina, derivado da taxifolina e acumulado nas flores, é o responsável pela intensa coloração roxa do *S. marianum* var. *Flor roxa*.<sup>70,71</sup>

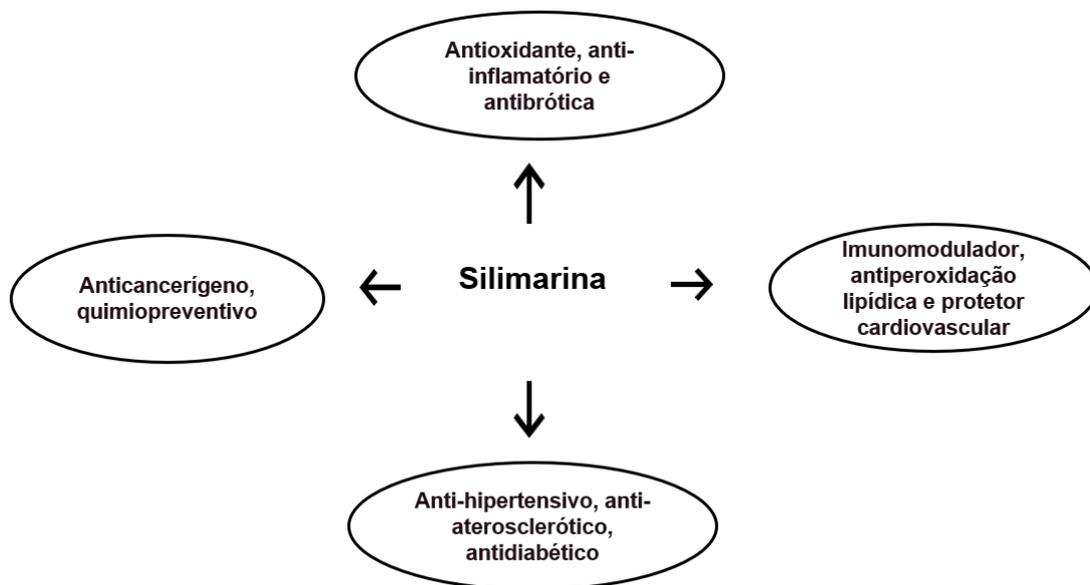
A maioria das propriedades hepatoprotetoras da silimarina são atribuídas à silibina.<sup>72, 73, 58</sup> Essa mistura de silibina A e B, é a mais estudada e acessível, devido à sua alta concentração no extrato de silimarina (50-70%).<sup>64</sup> Seu potencial terapêutico é significativo, incluindo ação antioxidante, redução da oxidação dos lipídeos, propriedades hipoglicemiantes e auxílio na redução dos níveis de lipídios no sangue.<sup>74,</sup>

75

#### 4.5 INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Diante da escassez de medicamentos sintéticos hepatoprotetores na indústria farmacêutica e aos custos elevados dos disponíveis, o acesso ao tratamento permanece limitado.<sup>76, 77</sup> Por isso, plantas medicinais surgem como uma alternativa promissora para o tratamento de doenças hepáticas, pois pesquisas modernas corroboram o uso histórico do cardo mariano, comprovando sua eficácia terapêutica no tratamento de diversos distúrbios hepáticos.<sup>78, 79</sup>

Devido às suas propriedades antioxidantes, hepatoprotetoras, dentre outras (figura 3), essa planta é utilizada como fitoterápico no tratamento de distúrbios hepáticos como cirrose, hepatite alcoólica e outras doenças. Alguns exemplos de medicamentos disponíveis no mercado à base dessa planta são: Legalon®, Steaton®, Silimalon® e Forfig®.<sup>30, 80, 4, 147</sup>



**Figura 3:** Principais propriedades da Silimarina (Próprio autor).

Portanto, é visto que é a silimarina, como o principal componente ativo da planta, tem sido estudada principalmente por atuar como antioxidante e possuir a capacidade de estimular a síntese de proteínas nos hepatócitos, contribuindo na regeneração do tecido hepático. Esta regeneração dos hepatócitos auxilia no reparo dos danos e na restauração das funções hepáticas.<sup>81</sup>

Adicionalmente, possui ação antiperoxidação lipídica, antifibrótica e anti-inflamatória da membrana celular devido aos ácidos graxos contidos na composição da silimarina.<sup>10</sup> Logo, vem sendo associada ao tratamento de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), esteatohepatite não alcoólica (NASH), hepatite, cirrose, e também na proteção hepática contra substâncias tóxicas.<sup>81</sup>

**DHGNA e NASH:** Atualmente, a silibinina mostra-se como um agente atenuador da inflamação, sendo uma opção recomendada para indivíduos com problemas hepáticos inflamatórios, tais como a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e a esteatohepatite (NASH).<sup>78</sup> Estudos demonstram seu perfil de segurança e boa tolerância, inclusive nesse grupo de pacientes.<sup>82, 83, 84, 85, 147</sup>

Aproximadamente 20% dos pacientes com DHGNA (esteatose simples) desenvolveram a forma mais grave e progressiva conhecida como esteatohepatite não alcoólica (gordura com inflamação).<sup>86</sup> Um fator crucial na transição da esteatose simples para a esteatohepatite não alcoólica é o estresse oxidativo, que desencadeia inflamação e dano celular no fígado.<sup>87</sup>

A DHGNA é caracterizada por um acúmulo anormal de gordura, principalmente triglicerídeos nos hepatócitos, o que resulta em uma lesão dos hepatócitos e à interrupção do metabolismo lipídico. No fígado, sua patogênese envolve fatores genéticos e ambientais, que resultam no aparecimento da resistência à insulina.<sup>88</sup>

No entanto, a silimarina/silibina pode proteger contra a progressão da DHGNA, o que se explica pelo controle do estresse oxidativo, sua capacidade de sensibilização à insulina, a redução do acúmulo de gordura intra-hepática e visceral, além de sua ação na melhoria da disfunção mitocondrial.<sup>7, 30</sup>

Com o propósito de avaliar o impacto da silimarina na função hepática e na qualidade de vida de pacientes acometidos pela doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), foi conduzido um estudo clínico envolvendo 190 pacientes diagnosticados com essa condição. O tratamento consistiu na administração de silimarina na dosagem de 280-420 mg/dia, ao longo de um período de 4 meses. Os resultados indicaram que a silimarina representa uma alternativa terapêutica segura e eficaz, uma vez que promoveu melhorias nos parâmetros relacionados à função hepática e à qualidade de vida dos pacientes.<sup>89</sup>

**Fibrose hepática:** A fibrose hepática, uma consequência frequente de doenças hepáticas crônicas, desenvolve-se a partir da lesão dos hepatócitos, desencadeando a ativação das células de Kupffer e das células estreladas hepáticas (CEH).<sup>20</sup>

As células estreladas hepáticas (CEHs) estão localizadas no espaço de Disse, entre os hepatócitos e as células endoteliais sinusoidais. Atualmente, essas células são reconhecidas como as principais responsáveis pelo processo de fibrose hepática.<sup>20</sup>

A silimarina demonstra efeitos antifibróticos ao diminuir a sinalização pró-fibrótica das células LX-2. No entanto, essa ação é mais eficaz nos estágios iniciais da fibrose hepática, podendo melhorar o quadro clínico, considerando que a fibrose avançada tende a ser irreversível.<sup>90, 108</sup>

**Cirrose:** A cirrose hepática, é caracterizada pela substituição da estrutura hepática pela formação de nódulos dentro dos sinusóides hepáticos e fibrose<sup>91</sup>, configura-se como a principal doença crônica do fígado. Mas, no Brasil, sua prevalência está intimamente ligada ao consumo excessivo de álcool<sup>92</sup>, seguido pelas hepatites C e B.<sup>93</sup>

No contexto de hepatotoxicidade aguda induzida por álcool e cirrose, a silimarina demonstrou uma redução significativa nos níveis séricos da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT) após tratamento com 200mg/kg de peso corporal. Essa melhora

foi corroborada por análise histológica de biópsias hepáticas, evidenciando efeito positivo sobre a morfologia do tecido hepático.<sup>94, 95</sup>

Domingues (2022) analisou a evolução da cirrose hepática no Estado de Santa Catarina ao longo de uma década (2009-2019). O estudo destaca a silimarina como o principal fármaco utilizado e indicado para o tratamento desta condição, reconhecendo suas propriedades hepatoprotetoras em doenças hepáticas crônicas.<sup>96</sup>

Em um ensaio clínico randomizado realizado por Ibrahim et al. (2023), pacientes com cirrose hepática em estágio inicial foram tratados com silimarina durante seis meses. O estudo registrou uma redução significativa nos marcadores de fibrose hepática e melhorias nos testes de função hepática, indicando um papel potencial da silimarina na prevenção da progressão da cirrose.<sup>97</sup>

**Insuficiência hepática induzida por amatoxina:** A ingestão de cogumelos contendo amatoxina pode ocasionar insuficiência hepática hiperaguda, porém depende da quantidade ingerida.<sup>98</sup> É estabelecido que a amatoxina exerce inibição sobre a RNA polimerase II, uma enzima essencial para o funcionamento dos hepatócitos.<sup>87</sup>

Evidências clínicas demonstram que a silibina estabiliza as membranas das células do fígado, portanto, a entrada de toxinas nas células é fortemente inibida. O tratamento com silibinina é recomendado dentro de 48 horas após o consumo de cogumelos (20-50 mg/kg/dia, por via intravenosa), durante pelo menos 48-96 horas.<sup>99</sup>

Cabe destacar, que o efeito protetor da silimarina contra toxicidades pode ser atribuído principalmente aos efeitos antioxidantes e hepatoprotetores.<sup>100</sup>

**Lesão hepática induzida por drogas:** É amplamente reconhecido que diversos fármacos passam por metabolismo no fígado, podendo induzir hepatotoxicidade tanto diretamente quanto por meio de seus metabólitos ativos.<sup>4</sup>

Um estudo alemão observacional analisou o efeito da formulação comercial (Eurosil 85®) de silimarina em 190 pacientes com possível lesão hepática induzida por drogas. Os resultados mostraram que os níveis de enzimas hepáticas foram significativamente reduzidos após  $\geq 2$  meses de tratamento com silimarina; os sintomas relacionados ao fígado e a qualidade de vida também melhoraram.<sup>89</sup>

Como exemplo, deve-se citar os medicamentos como quimioterápicos e antituberculosos podem causar lesões hepáticas. Estudos demonstram que a silimarina, pode melhorar os níveis de enzimas hepáticas em pacientes em quimioterapia<sup>101, 102</sup>, sugerindo seu potencial como um agente de suporte hepatoprotetor, seguro e eficaz.

Em ratos, a administração oral de silimarina na dose de 150 mg/kg por 6 semanas protegeu o fígado contra o aumento das enzimas séricas induzido pelo cetoprofeno.<sup>103</sup>

Outros estudos recentes, demonstraram que a administração oral do mesmo extrato, reduziu significativamente as enzimas ALP, ALT e AST no tecido hepático de ratos com toxicidade hepática induzida por chumbo.<sup>104</sup>

**Carcinoma hepatocelular:** O carcinoma hepatocelular, câncer primário mais comum do fígado, é uma das principais causas de morte por câncer globalmente. Essa neoplasia, pode ocorrer devido ao consumo de álcool, doença hepática gordurosa, doença hepática crônica e hepatite viral A ou B, o carcinoma se desenvolve a partir de alterações genômicas que alteram a morfologia do hepatócito. Essas células do fígado ao longo do tempo, se transformam em células cancerígenas.<sup>105</sup>

Em culturas de células de hepatocarcinoma (HepG2), foi observada a capacidade desta planta medicinal em reduzir a via metabólica Notch, a qual está envolvida na angiogênese e metástase, por esta razão demonstra aspectos antitumorais.<sup>106</sup>

No entanto, existe uma forte limitação quanto ao seu uso terapêutico em larga escala que deriva tanto da falta de dados obtidos em ensaios com uma grande população de pacientes como da dificuldade de conformar o modelo animal, utilizado na maioria dos estudos, ao humano.

**Hepatite C:** A hepatite crônica causada pelo vírus C (HCV) é a principal causa de hepatopatia crônica viral em escala global, principalmente após a introdução da vacina contra hepatite B na década de 1980.<sup>107</sup>

A silimarina e a silibina possuem a capacidade de impedir diretamente a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) em culturas celulares. Esses compostos bloqueiam a entrada do vírus, a fusão viral, a replicação do RNA viral e a síntese de proteínas virais, além de interferir na atividade da polimerase e na transmissão do vírus.<sup>108</sup>

É importante enfatizar que a silimarina é utilizada como um suporte terapêutico, não como tratamento primário para hepatite viral, uma vez que há opções seguras e eficazes de tratamento antiviral disponíveis.<sup>4</sup>

Apesar disto, muitos estudos sugerem que a progressão da hepatite C não é, ou é ligeiramente, modificada pela silimarina. Em um estudo conduzido por Fried et al, não foi encontrado benefícios em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C crônica com

altas doses de silimarina e não encontraram redução eficaz das transaminases.<sup>109, 110</sup> Portanto, não há evidências claras dos benefícios da silimarina na hepatite C crônica.

Porém, um estudo recente conduzido por Mandal e Hazra (2023) investigou os efeitos sinérgicos da silimarina em combinação com a terapia antiviral convencional em pacientes com hepatite C. A pesquisa revelou taxas aumentadas de resposta virológica e melhora na função hepática no grupo que recebeu a combinação, sugerindo um caminho promissor para terapias adjuvantes.<sup>111</sup>

#### **4.6 FARMACOLOGIA**

No que tange às propriedades hepatoprotetoras, os estudos já realizados apontam que o mecanismo de ação da silimarina se baseia em três propriedades principais: ação antioxidante, sua propriedade anti-inflamatória e por ser uma substância antifibrótica.<sup>67, 147</sup>

##### **Propriedades Antioxidantes:**

A silimarina exerce uma função protetora sobre a depleção da glutatona e de inibição da peroxidação lipídica, aumentando, assim, a estabilidade das membranas celulares.<sup>112</sup> Além disso, inibe a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon-gama, interleucina IL-2 e IL-4, mediante o bloqueio da ativação do fator nuclear hepático kappa B (NF $\kappa$  B), o que conseqüentemente contribui para a proteção contra lesões hepatocelulares.<sup>113</sup> Ao reduzir o estresse oxidativo e neutralizar os radicais livres, os antioxidantes retardam o avanço de distúrbios hepáticos.<sup>150</sup>

##### **Propriedades Anti-inflamatórias:**

A inflamação do fígado, frequentemente associada a doenças hepáticas como a cirrose, pode ser prevenida ou atenuada por meio de tratamentos anti-inflamatórios.<sup>87</sup>

Dessa forma, às propriedades anti-inflamatórias da silimarina/silibina, derivam de sua capacidade de regular os níveis de citocinas responsáveis pela indução da inflamação como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 e IL-4, já que regula de forma negativa mediadores inflamatórios como interleucinas e inibe COX-2 (enzima mediadora nas vias inflamatórias), e diminui a síntese de leucotrienos (implicados no processo de inflamação aguda) no fígado por meio da inibição enzimática das lipoxigenases.<sup>114, 115, 87</sup>

Inibe o fator de transcrição nuclear-kappa B (NF- $\kappa$ B), o qual estimula a expressão de genes pró-inflamatórios que codificam citocinas envolvidas diretamente no processo inflamatório, pois, sua ativação é observada em condições como esteato-hepatite alcoólica não alcoólica (NASH), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), hepatite viral e

doença hepática biliar.<sup>4</sup> Adicionalmente, a presença de ácidos graxos na composição do cardo leiteiro contribui para sua função anti-inflamatória.<sup>10</sup>

### **Propriedades Antifibróticas:**

A silimarina demonstra potencial antifibrótico, ao inibir a deposição de fibras de colágeno via aumento da concentração de glutatona celular e da estimulação do DNA polimerase.<sup>116</sup> Essa ação se faz importante, pois o acúmulo de fibras de colágeno contribui para o avanço do dano hepático.<sup>67,147</sup>

Como resultado, há um aumento da síntese de RNA ribossômico e RNA polimerase I, o que estimula a síntese de proteínas e a regeneração das células hepáticas.<sup>117, 108</sup>

Ademais, as células de Kupffer, que normalmente ativam os miofibroblastos e, conseqüentemente, contribuem para a fibrose hepática, são significativamente obstruídas em sua ativação e função pela silimarina.<sup>90, 108</sup>

### **• Farmacocinética**

Devido à sua natureza lipofílica e à solubilidade limitada em água, a silimarina apresenta uma absorção limitada no trato gastrointestinal, por isso, quando administrada por via oral apresenta baixa biodisponibilidade, apenas 20% a 50% do composto são absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo que 80% do que é absorvido é excretado pela bile, enquanto 10% sofrem extensa circulação entero-hepática.<sup>30, 118,5, 147</sup>

Como resultado, as concentrações biliares da silimarina tendem a ser mais altas do que as concentrações séricas, ou seja, grande parte é metabolizada no fígado, resultando em uma quantidade relativamente pequena que alcança a corrente sanguínea.<sup>119</sup> Ademais, a absorção da silimarina diminui com o avanço da idade, podendo cair para apenas 10% aos 60 anos.<sup>120</sup>

Uma alternativa viável para contornar a baixa biodisponibilidade é o uso de sistemas de liberação de medicamentos<sup>121</sup>, juntamente com abordagens tecnológicas como autoemulsificantes, formulação com lecitina e dispersão sólida.<sup>122</sup>

Todos os parâmetros farmacocinéticos da silimarina são referidos e padronizados como silibina, que constitui o componente primário e mais ativo do complexo.<sup>30,123, 147, 108</sup>

Devido a sua estrutura química altamente hidrofóbica e não ionizável, a silibina tem uma solubilidade em água inferior a 50 µg / mL, o que exerce uma influência significativa em sua biodisponibilidade.<sup>124, 147</sup>

Nesse contexto, verifica-se sua rápida metabolização por meio de reações de biotransformação de fase I e fase II no fígado após a administração oral, a metabolização durante a Fase I é realizada pelo citocromo P450, família 2, subfamília C, membro 8 (CYP2C8).<sup>30, 123, 147, 108</sup> Porém, ao longo da última década, comprovou-se que a silibina possui a capacidade de inibir e desativar o citocromo P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8...).<sup>125</sup>

Na fase II do metabolismo, por outro lado, diversas reações de conjugação são observadas, incluindo a formação de derivados de glicuronídeo e sulfato de glicuronídeo.<sup>127</sup> A baixa biodisponibilidade da silibina é atribuída, em grande parte, ao seu rápido e extenso metabolismo na fase II.<sup>125</sup>

Entre 20% e 40% da dose total de extrato de cardo leiteiro administrada é excretada na bile sob a forma de conjugados de glicuronídeo e sulfato, enquanto 2% a 5% é excretada na urina e o restante eliminado inalterado nas fezes.<sup>126</sup>

Além disso, a meia-vida plasmática da silibina é de aproximadamente 6 horas, com o pico da concentração plasmática alcançado cerca de 2 a 4 horas após a administração oral.<sup>5</sup>

A dosagem recomendada é de 300 a 600 miligramas por dia de extrato, contendo no mínimo 80% do princípio ativo. Para dosagem de ataque, sugere-se 70-80 mg quatro vezes ao dia ou 150 mg duas vezes ao dia, durante quatro a seis semanas. Para a dosagem de manutenção, recomenda-se 70-80 mg duas ou três vezes ao dia, preferencialmente junto com alimentos.<sup>116</sup>

Estudos destacam a segurança do uso da silimarina como insumo fitoterápico, com ocorrência incomum de sintomas como gastroenterite, diarreia, cefaleia, náuseas, vômitos, sudorese e problemas dermatológicos como urticária e erupção cutânea.<sup>128</sup>

É importante salientar que o cardo mariano é contraindicado para gestantes, hipertensos e indivíduos com distúrbios biliares (obstruções no ducto biliar, pedras na vesícula biliar, colangite).<sup>129, 126</sup>

#### **4.7 INDICAÇÕES SECUNDÁRIAS**

As evidências científicas obtidas até agora permitem compreender que a ação da silibina se manifesta na modulação da inflamação e da apoptose, e, juntamente com

seu poder antioxidante, desempenha um papel crucial. Por isso, ela é utilizada em diversas patologias.<sup>34</sup>

Portanto, a silimarina é indicada para a prevenção de doenças, especialmente hepáticas e do trato biliar, além de condições oncológicas. Ela também é utilizada para apoiar o tratamento de diabetes e hipercolesterolemia, assim como para aumentar a lactação.<sup>7, 147</sup>

Na artrite reumatoide e outras doenças reumáticas, a silimarina age como um anti-inflamatório, inibindo a migração e ativação de neutrófilos nas articulações (130).

Já em condições oncológicas, como o câncer de próstata, câncer cervical, câncer de bexiga e câncer de pulmão, a silimarina diminui a vitalidade celular e a replicação celular descontrolada, adicionalmente a isosilibina A e isosilibina B, que são diastereoisômeros encontrados na silimarina, demonstraram eficácia antineoplásica.<sup>7,10, 147</sup>

Estudos recentes<sup>131, 132</sup> indicam que a silimarina, bloqueia o ciclo celular de células tumorais na fase G1 e induz a apoptose por meio de diversos mecanismos.

Além de ter a sua ação quimio-preventiva, comprovada tanto in vitro quanto in vivo, a sibilina ainda é capaz de aumentar o efeito inibitório do metotrexato, reduzindo a mucosite induzida pela radioterapia e a toxicidade hepática.<sup>100</sup>

Em doenças neurológicas e psiquiátricas, esta molécula age exercendo uma atividade neuroprotetora, ao desligar os sinais inflamatórios, que contribuem para a deterioração dos neurônios dopaminérgicos na doença de Parkinson, e promove uma melhora no quadro clínico associado ao transtorno obsessivo compulsivo.<sup>133, 134, 148</sup>

Considerando que os agentes antioxidantes demonstram efeitos benéficos no tratamento de distúrbios metabólicos como o diabetes mellitus, o *S. marianum* se torna relevante devido aos seus efeitos hipoglicêmicos e também auxilia na redução do nível de colesterol no sangue.<sup>135, 148</sup> O acúmulo de evidências experimentais e clínicas sugere que a silimarina reduz significativamente os níveis de glicose no sangue e aumenta a secreção de insulina.<sup>108</sup>

Outrossim, sua aplicação terapêutica no tratamento de doenças cardiovasculares foi descrita no maior livro médico oficial da China, Taiping Shenghui Fang, antes do século X DC.<sup>136</sup> Além disso, também é fundamental na redução da pressão arterial (PA) atrial elevada.<sup>108</sup>

A maioria dos filtros solares é composta principalmente por filtros sintéticos. Diante disso, o *Silybum marianum*, que é um flavonóide natural com notáveis propriedades antioxidantes, tem demonstrado em estudos sua eficácia como agente fotoprotetor.<sup>137</sup>

#### 4.8 FITOTERÁPICOS

A fitoterapia envolve o uso de plantas medicinais em diversas formas farmacêuticas para tratar ou auxiliar no tratamento de doenças. As quais passam por processos técnicos farmacêuticos até se transformarem no produto final, resultando no medicamento fitoterápico. Esses medicamentos são elaborados a partir de substâncias vegetais ativas que proporcionam a resolução para determinadas enfermidades.<sup>138, 139</sup>

Apesar de serem amplamente utilizadas no mundo todo, o uso de plantas medicinais em larga escala ainda se restringe a alguns países, como Japão, Índia, China, Paquistão, Tailândia, Irã e alguns países africanos.<sup>140,141, 142, 143</sup>

De acordo com estimativas da União Internacional para a Conservação da Natureza e do World Wildlife Fund, entre 50.000 e 80.000 espécies vegetais são utilizadas para fins medicinais.<sup>143</sup>

O fato de que as plantas medicinais, drogas vegetais e fitoterápicos serem de origem vegetal pode levar ao entendimento errôneo de que seu uso é irrestrito e sem efeitos adversos.<sup>139</sup> Além disso, o uso de fitoterápicos ainda enfrenta resistência devido à percepção de que seus resultados demoram a surgir, o que leva à falsa conclusão de sua ineficácia.

Embora a medicina tradicional tenha dominado o tratamento de doenças hepáticas por décadas, na última década houve um crescente interesse em compostos e produtos naturais como alternativas promissoras.

Por isso, é relevante destacar que o *Silybum marianum* tem uma ação prolongada no fígado, não é hepatotóxico e é considerado um produto natural seguro<sup>10</sup>, além de estar disponível em uma ampla variedade de medicamentos no mercado farmacêutico tanto internacional quanto brasileiro (tabela 2).

**Tabela 1:** Medicamentos com Cardo Mariano no Mercado Farmacêutico Brasileiro (Próprio autor). Referência: <sup>145</sup>

Medicamento	Laboratório	Formas de Apresentação	Concentração
<b>Legalon®</b>	Mylan Laboratórios Ltda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 Cápsulas</li> <li>• 30 Drágeas</li> <li>• Suspensão Oral (100 mL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada cápsula contém 140 mg de silimarina. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 70 mg de silimarina.</li> </ul> </li> <li>• Cada 5 ml da suspensão contém 64 mg de extrato seco de <i>Silybum marianum</i>, equivalentes a 50 mg de silimarina, calculados como silibinina.</li> </ul>
<b>Steaton®</b>	ACHÉ Laboratórios Farmacêuticos S.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 Cápsulas moles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrato seco de <i>Silybum marianum</i> (equivalente a 53,8 mg de silimarina expressos em silibinina).</li> </ul>
<b>Silimalon ®</b> <b>(silimarina + racemetionina)</b>	Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 Drágeas</li> <li>• 30 Comprimidos Revestidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drágeas contendo 70 mg de silimarina e 100 mg de racemetionina.</li> <li>• Comprimidos revestidos contendo 140 mg de silimarina e 100 mg de racemetionina.</li> </ul>
<b>Forfig®</b>	Momenta Farma  (EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg: 20 ou 60 Cápsulas duras</li> <li>• 300 mg: 10 ou 30 cápsulas duras</li> <li>• 30 Comprimidos Revestidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg de extrato seco de <i>Silybum marianum</i>, equivale a 108 mg de silimarina, expressos em silibinina.</li> <li>• 300 mg de extrato seco de <i>Silybum marianum</i>, equivale a 162 mg silibinina.</li> <li>• 100 mg de extrato seco de <i>Silybum marianum</i>.</li> </ul>
<b>Silarym®</b>	MYRALIS Indústria farmacêutica LTDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg – contendo 4, 10, 20, 30 ou 60 cápsulas duras.</li> <li>• 200 mg – contendo 4, 10, 20, 30 ou 60 cápsulas duras.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70 mg de silimarina expressos em silibinina</li> <li>• 140 mg de silimarina expressos em silibinina</li> </ul>
<b>Cardomarin®</b>	Natulab Laboratório S.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 Cápsulas duras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 254 mg de extrato de seco de frutos de <i>Silybum marianum</i> por cápsula, correspondente a 148,21 mg de similarina expressa em silibinina.</li> </ul>
<b>Lison ®</b>	CIFARMA  Científica Farmacêutica LTDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 Comprimidos Revestidos</li> <li>• Solução Oral (100 mL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70mg de Silimarina</li> <li>• Cada mL de suspensão oral de contém: 10 mg de Silimarina.</li> </ul>

<b>Protefigan SM®</b>	KLEY HERTZ FARMACÊUTICA S.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg: 30 comprimidos revestidos.</li> <li>• 200 mg: 20 comprimidos revestidos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada comprimido revestido de 100 mg contém: 70 mg (70,0%) de silimarina, expressos em silibinina.</li> <li>• Cada comprimido revestido de 200 mg contém: 140 mg (70,0%) de silimarina, expressos em silibinina).</li> </ul>
<b>Figmed®</b>	CIMED  INDÚSTRIA S.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200mg: 30 cápsulas duras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 140 mg de silimarina expressos em silibinina.</li> </ul>

Entre as várias formulações de silimarina disponíveis, o Legalon® se sobressai no mercado farmacêutico. Sua reputação é valorizada devido, principalmente, à sua biodisponibilidade oral, que assegura uma absorção eficiente na corrente sanguínea, mantendo a potência terapêutica desejada.<sup>1, 146, 87</sup>

As doenças hepáticas representam um fardo significativo para a saúde global, contribuindo substancialmente para a morbidade e mortalidade em todo o mundo. As doenças hepáticas crônicas podem evoluir para condições mais graves, como cirrose e carcinoma hepatocelular. Fatores de estilo de vida, como obesidade, consumo de álcool e infecções virais, estão frequentemente associados a essas doenças.<sup>1</sup>

O impacto financeiro das doenças hepáticas, devido aos custos médicos e à perda de produtividade, enfatiza a necessidade de opções seguras e mais acessíveis. Nesse contexto, a silimarina tem ganhado destaque nos últimos anos.<sup>87</sup>

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão descreve o potencial do fitoterápico milenar Cardo Mariano, especialmente sua principal substância ativa, a silimarina - uma mistura complexa onde a silibina é o seu componente primário. A silimarina se mostra uma opção promissora no tratamento de distúrbios hepáticos, devido às suas ações farmacológicas documentadas.

Destacam-se suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, efeitos antifibróticos e pró-apoptóticos. Esses atributos sustentam seus benefícios relatados na proteção hepática, neuroproteção, cardioproteção e seu potencial como agente anticancerígeno, antidiabético, conforme demonstrado por extensos estudos e dados experimentais.

Estudos futuros poderão explorar a combinação do cardo mariano com outras terapias, como a dieta e o exercício físico, para otimizar os resultados no tratamento de doenças hepáticas.

Dado o impacto significativo das doenças hepáticas na saúde pública global e suas consequências socioeconômicas, o desenvolvimento de terapias mais eficazes e acessíveis é crucial. Nesse cenário, a silimarina emerge como uma valiosa opção, com potencial para ser utilizada de forma precoce e otimizada no manejo de condições como cirrose, danos hepáticos induzidos por álcool e drogas, e doença hepática gordurosa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021;17(5):365–370.
2. Alkandahri MY, Pamungkas BT, Oktoba Z, Shafirany MZ, Sulastri L, Arfania M, et al. Hepatoprotective effect of kaempferol: a review of the dietary sources, bioavailability, mechanisms of action, and safety. Adv Pharmacol Pharm Sci. 2023; 2023:1387665.
3. Xu, S.; Jiang, X.; Liu, Y.; Jiang, X.; Che, L.; Lin, Y.; Zhuo, Y.; Feng, B.; Fang, Z.; Hua, L.; et al. Silibinin Alleviates Lipopolysaccharide Induced Inflammation in Porcine Mammary Epithelial Cells via mTOR/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. Mol. Nutr. Food Res. 2023, 67, e2200715.
4. Gillessen A, Schmidt HH. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: a narrative review. Advances in therapy. 2020 Apr;37(4):1279-301.
5. MacDonald-Ramos, K.; Michán, L.; Martínez-Ibarra, A.; Cerbón, M. Silymarin Is an Ally against Insulin Resistance: A Review. Ann. Hepatol. 2021, 23, 100255.
6. Gheybi F, Khooei A, Hoseinian A, Doagooyan M, Houshang K, Jaafari MR, Papi A, Khoddamipour Z, Sahebkar A, Alavizadeh SH. Alleviation of acetaminophen-induced liver failure using silibinin nanoliposomes: An in vivo study. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2023 Oct 8; 676:103-8.
7. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/silybin and chronic liver disease: a marriage of many years. Molecules. 2017 Jan 24;22(2):191.
8. Navarro VJ, Belle SH, D'Amato M, Adfhal N, Brunt EM, Fried MW, Reddy KR, Wahed AS, Harrison S, Silymarin in NASH and C Hepatitis (SYNCH) Study Group. Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. PLoS One. 2019 Sep 19;14(9):e0221683.
9. Mattos G, Camargo A, Sousa CA, Zeni AL. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. Ciência & Saúde Coletiva. 2018; 23:3735-44.
10. Borges FF. Atividades antimutagênica, antigenotóxica e anticitotóxica de *Silybum marianum* (L.) Gaertn e sua influência na expressão de genes de resposta a danos no DNA. 2015.
11. Morazzoni P, Bombardelli E. *Silybum marianum* (*Carduus marianus*). 1995; 66:3-42.
12. Sewell RD, Rafieian-Kopaei M. The history and ups and downs of herbal medicine usage. J HerbMed Pharmacol. 2014 Jun;3(1):1-3.

13. TAKEDA PHARMA LTDA. *Silybum marianum* (Compositae), fruto (silimarina), 2016.
14. Siegel AB, Stebbing J. Milk thistle: early seeds of potential. *The lancet oncology*. 2013 Sep 1;14(10):929-30.
15. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Cardo-mariano (*Silybum marianum*) para a terapia de doença hepática. *The American journal of gastroenterology*. 1998 fev 1;93(2):139-43.
16. Hahn G, Lehmann HD, Kürten M, Uebel H, Vogel G. On the pharmacology and toxicology of silymarin, an antihepatotoxic active principle from *Silybum marianum* (L.) Gaertn. *Arzneimittel-Forschung*. 1968 Jun;18(6):698-704.
17. Groves RH, Kaye PE. Germination and phenology of seven introduced thistle species in southern Australia. *Australian Journal of Botany*. 1989;37(4):351-9.
18. Wagner H, Hörhammer L, Seitz M. Chemical evaluation of a silymarin-containing flavonoid concentrate from *Silybum marianum* (L.) Gaertn. *Arzneimittel-Forschung*. 1968 Jun;18(6):696-8.
19. Wagner H, Seligmann O, Hörhammer L, Seitz M, Sonnenbichler J. Zur Struktur von silychristin, einem zweiten silymarin-isomeren aus *silybum marianum*. *Tetrahedron letters*. 1971 Jan 1;12(22):1895-9.
20. Silva CM. Avaliação dos efeitos celulares e moleculares da silimarina em linhagem de células estreladas hepáticas (LX-2): controle do processo fibrosante hepático e alterações no metabolismo de lipídeos. 2019.
21. Gresta F, Avola G, Guarnaccia P. Agronomic characterization of some spontaneous genotypes of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) in Mediterranean environment. *Journal of herbs, spices & medicinal plants*. 2007 Feb 8;12(4):51-60.
22. Bielski S. Milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) achene yield had a positive response to nitrogen fertilization, row spacing, sowing date, and weed control methods. *Industrial Crops and Products*. 2021 Feb 1; 160:113104.
23. Smith T, Kawa K, Eckl V, Johnson J. Sales of herbal dietary supplements in US increased 7.5% in 2015. *HerbalGram*. 2016 Aug 1(111).
24. Fichera D, Finizia A, Ievoli C, Primavera A, Lo Moriell MS, Torelli F, Trovato M. Piante Ufficiali in Italia: Un'istantanea della filiera e dei rapporti tra i diversi attori. Osservatorio economico del settore delle piante ufficiali. 2013.
25. Valková V, Ďúranová H, Bilčíková J, Habán M. Milk thistle (*Silybum marianum*): a valuable medicinal plant with several therapeutic purposes. *The Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*. 2020 Feb 1;9(4):836.
26. Taboas, S. *Silybum marianum* (Cardo mariano o borriquero). 2008.

27. Montemurro P, Fracchiolla M, Lonigro A. Effects of some environmental factors on seed germination and spreading potentials of *Silybum marianum* Gaertner. Italian Journal of Agronomy. 2007 Sep 30;2(3):315-20.
28. Hetz E, Liersch R, Schieder O. Genetic investigations on *Silybum marianum* and *S. eburneum* with respect to leaf colour, outcrossing ratio, and flavonolignan composition. Planta medica. 1995 Feb;61(01):54-7.
29. Bijak M. Silybin, a major bioactive component of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) —Chemistry, bioavailability, and metabolism. Molecules. 2017 Nov 10;22(11):1942.
30. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. Phytotherapy research. 2010 Oct;24(10):1423-32.
31. Cappelltti EM, Caniato R. Silymarin localization in the fruit and seed of *Silybum marianum* L. CAB Abstr. 1984;23:53-66.
32. Upton R, Graff A, Jolliffe G, Länger R, Williamson E, editors. American herbal pharmacopoeia: botanical pharmacognosy-microscopic characterization of botanical medicines. CRC press; 2016 Apr 19.
33. AbouZid S, Ahmed OM. Silymarin flavonolignans: Structure–activity relationship and biosynthesis. Studies in natural products chemistry. 2013 Jan 1; 40:469-84.
34. Polyak SJ, Ferenci P, Pawlotsky JM. Hepatoprotective and antiviral functions of silymarin components in hepatitis C virus infection. Hepatology. 2013 Mar;57(3):1262-71.
35. Smith WA, Lauren DR, Burgess EJ, Perry NB, Martin RJ. A silychristin isomer and variation of flavonolignan levels in milk thistle (*Silybum marianum*) fruits. Planta medica. 2005 Aug;71(09):877-80.
36. Sy-Cordero A, Graf TN, Nakanishi Y, Wani MC, Agarwal R, Kroll DJ, Oberlies NH. Large-scale isolation of flavonolignans from *Silybum marianum* extract affords new minor constituents and preliminary structure-activity relationships. Planta medica. 2010 Apr;76(06):644-7.
37. Carruba A, Torre RL. Cultivation trials of milk thistle (*Silybum marianum* Gaertn.) into the semiarid Mediterranean environment [Sicily]. Agricoltura Mediterranea (Italy). 2003;133(1).
38. Haban M, Otepka P, Habánová M. Production and quality of milk thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.) cultivated in cultural conditions of warm agri-climatic macroregion. Horticultural Science. 2009;36(2):69.
39. Karkanis A, Bilalis D, Efthimiadou A. Cultivation of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.), a medicinal weed. Industrial Crops and Products. 2011 Jul 1;34(1):825-30.

40. Macák M, Demjanová E, Hunková E. Forecrop value of milk thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.) in sustainable crop rotation. In 1st International Scientific Conference on Medicinal, Aromatic and Spice Plants (Book of Scientific Papers and Abstracts). Nitra, Slovak University of Agriculture 2007 Dec (pp. 102-104).
41. Gabay R, Plitmann U, Danin A. Factors affecting the dominance of *Silybum marianum* L. (Asteraceae) in its specific habitats. *Flora*. 1994 Sep 1;189(3):201-6.
42. Azim Khan M, Blackshaw RE, Marwat KB. Biology of milk thistle (*Silybum marianum*) and the management options for growers in North-Western Pakistan. *Weed Biology and Management* 2009; 9: 99-105.
43. Vereš T, Týr Š. Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) as a weed in sustainable crop rotation. 2012; 118-122.
44. Giuliani C, Tani C, Bini LM, Fico G, Colombo R, Martinelli T. Localization of phenolic compounds in the fruits of *Silybum marianum* characterized by different silymarin chemotype and altered colour. *Fitoterapia*. 2018 Oct 1; 130:210-8.
45. AbouZid SF, Chen SN, Pauli GF. Silymarin content in *Silybum marianum* populations growing in Egypt. *Industrial crops and products*. 2016; 83:729-737.
46. Martin RJ, Lauren DR, Smith WA, Jensen DJ, Deo B, Douglas JA. Factors influencing silymarin content and composition in variegated thistle (*Silybum marianum*). *New Zealand Journal of Crop and Horticultural Science*. 2006 Sep 1;34(3):239-45.
47. Poppe L, Petersen M. Variation in the flavonolignan composition of fruits from different *Silybum marianum* chemotypes and suspension cultures derived therefrom. *Phytochemistry*. 2016 Nov 1; 131:68-75.
48. Radjabian T, FALLAH HH. Anti-hyperlipidemic and anti-atherosclerotic activities of silymarins from cultivated and wild plants of *Silybum marianum* L. with different content of flavonolignans. 2010.
49. Guirado OA, Cuéllar AC. Strategies for the selection of medicinal plants to be studied. *Rev Cuba PI Med*. 2008;13(3).
50. Fortini P, Di Marzio P, Guarrera PM, Iorizzi M. Ethnobotanical study on the medicinal plants in the Mainarde Mountains (central-southern Apennine, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*. 2016 May 26; 184:208-18.
51. Passalacqua NG, Guarrera PM, De Fine G. Contribution to the knowledge of the folk plant medicine in Calabria region (Southern Italy). *Fitoterapia*. 2007 Jan 1;78(1):52-68.

52. Darias V, Bravo L, Rabanal R, Mateo CS, Luis RG, Perez AH. New contribution to the ethnopharmacological study of the Canary Islands. *Journal of Ethnopharmacology*. 1989 Feb 1;25(1):77-92.
53. Eissa TA, Palomino OM, Carretero ME, Gómez-Serranillos MP. Ethnopharmacological study of medicinal plants used in the treatment of CNS disorders in Sinai Peninsula, Egypt. *Journal of ethnopharmacology*. 2014 Jan 10;151(1):317-32.
54. Ivancheva S, Stantcheva B. Ethnobotanical inventory of medicinal plants in Bulgaria. *Journal of ethnopharmacology*. 2000 Feb 1;69(2):165-72.
55. Sargin SA, Selvi S, López V. Ethnomedicinal plants of sarigöl district (manisa), Turkey. *Journal of ethnopharmacology*. 2015 Aug 2; 171:64-84.
56. Mirdeilami SZ, Barani H, Mazandarani M, Heshmati GA. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maraveh Tappeh region, north of Iran. 2011; 325-336.
57. El-Garhy HA, Khattab S, Moustafa MM, Abou Ali R, Azeiz AZ, Elhalwagi A, El Sherif F. Silybin content and overexpression of chalcone synthase genes in *Silybum marianum* L. plants under abiotic elicitation. *Plant physiology and biochemistry*. 2016 Nov 1; 108:191-202.
58. Yap YK, El-Sherif F, Habib ES, Khattab S. Moringa oleifera leaf extract enhanced growth, yield, and silybin content while mitigating salt-induced adverse effects on the growth of *Silybum marianum*. *Agronomy*. 2021 Dec 9;11(12):2500.
59. Yadav M, Sehrawat N, Singh M, Upadhyay SK, Aggarwal D, Sharma AK. Cardioprotective and hepatoprotective potential of citrus flavonoid naringin: Current status and future perspectives for health benefits. *Asian J. Biol. Life Sci*. 2020 Jan;9(1):1-5.
60. Wingren AG, Faik RZ, Holefors A, Filecovic E, Gustafsson A. In vitro effects of undifferentiated callus extracts from *Plantago major* L, *Rhodiola rosea* L and *Silybum marianum* L in normal and malignant human skin cells. *Heliyon*. 2023 Jun 1;9(6).
61. Sahai M, Gössinger E, Luzhetska M, Härle J, Begum SA, Ray AB, Begum SA, Sahai M, Ray AB. Non-conventional lignans: coumarinolignans, flavonolignans, and stilbenolignans. *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 93. 2010:1-70.
62. Csupor D, Csorba A, Hohmann J. Recent advances in the analysis of flavonolignans of *Silybum marianum*. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2016 Oct 25; 130:301-17.

63. Pelter A, Hänsel R. The structure of silybin (silybum substance E6), the first flavonolignan. *Tetrahedron letters*. 1968; 9(25):2911-2916.
64. Valentová K, Havlík J, Kosina P, Papoušková B, Jaimes JD, Káňová K, Petrásková L, Ulrichová J, Křen V. Biotransformation of silymarin flavonolignans by human fecal microbiota. *Metabolites*. 2020 Jan 9;10(1):29.
65. Alikaridis F, Papadaki D, Pantelia K, Kephalas T. Flavonolignan production from *Silybum marianum* transformed and untransformed root cultures. *Fitoterapia*. 2000; 71(4):379-384.
66. Biedermann D, Vavříková E, Cvak L, Křen V. Chemistry of silybin. *Natural product reports*. 2014;31(9):1138-57.
67. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011 May 5;17(18):2288.
68. Abenavoli L, Izzo AA, Milić N, Cicala C, Santini A, Capasso R. Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytotherapy research*. 2018 Nov;32(11):2202-13.
69. Rady MR, Saker MM, Matter MA. In vitro culture, transformation and genetic fidelity of Milk Thistle. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2018 Dec 1;16(2):563-72.
70. Ahmed AA, Mabry TJ, Matlin SA. Flavonoids of the flowers of *Silybum marianum*. *Phytochemistry*. 1989 Jan 1;28(6):1751-3.
71. Elateeq AA, Sun Y, Nxumalo W, Gabr AM. Biotechnological production of silymarin in *Silybum marianum* L.: A review. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2020 Oct 1; 29:101775.
72. Bhilegaonkar KN, Kolhe RP. Transferência de vírus implicados em doenças humanas por meio de alimentos. In *Present Knowledge in Food Safety 2023* Jan 1 (pp. 786-811). Academic Press.
73. Guerrini A, Tedesco DE. Restoring activity of milk thistle (*Silybum marianum* L.) on serum biochemical parameters, oxidative status, immunity, and performance in poultry and other animal species, poisoned by mycotoxins: A review. *Animals*. 2023 Jan 17;13(3):330.
74. MEDEIROS KD, Fernandes MM. O efeito terapêutico do cardo mariano para o tratamento de patologias hepáticas. In *VI CONGRESSO INTERNACIONAL DE ENVELHECIMENTO HUMANO. CIEH 2019* (pp. 01-11).
75. Costa KC, Rios LD, Reis IM, Cova SC. O uso de fitoterápicos e plantas medicinais em processo de redução de peso: analisando prescrições

- nutricionais. Revista Brasileira de Desenvolvimento. 23 de janeiro de 2020;6(1):3484-504.
76. Asadi-Samani M, Kafash-Farkhad N, Azimi N, Fasihi A, Alinia-Ahandani E, Rafeian-Kopaei M. Medicinal plants with hepatoprotective activity in Iranian folk medicine. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2015 Feb 1;5(2):146-57.
77. Marmitt DJ, Rempel C, Goettert MI, do Couto A. Potencial hepatoprotetor das plantas medicinais da renisus: revisão sistemática. Revista de Atenção à Saúde. 14 de junho de 2016;14(49):84-91.
78. Milagres EA, Meguerian BA, Carvalho VS, Lobato V, de Souza Arruda L, Fiut MA. Eficácia das plantas medicinais *Cynara scolymus L.* e *Silybum marianum (L.) Gaertn* em relação ao dano hepático: um estudo de revisão. VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde. 2020 Dec 22;32(3):187-201.
79. Surai PF. Silymarin as a natural antioxidant: an overview of the current evidence and perspectives. Antioxidants. 2015 Mar 20;4(1):204-47.
80. Wesolowska O, ŁANIA-PIETRZAK B, Kuźdżał M, Stańczak K, Mosiądz D, Dobryczycki P, Ożyhar A, Komorowska M, Hendrich AB, Michalak K. Influence of silybin on biophysical properties of phospholipid bilayers 1. Acta pharmacologica sinica. 2007 Feb;28(2):296-306.
81. Pinheiro JK, Toledo Henriques L, Gonzaga Neto S, Dias Signoretti R, Silva Oliveira J, Pinheiro JK, Alves Júnior T. Uso da homeopatia no gado de leite como modulador da função hepática: uma revisão. CES Medicina Veterinária e Zootecnia. 2021 janeiro;16(1):29-46.
82. Rainone F. Milk thistle. American family physician. 2005 Oct 1;72(7):1285-92.
83. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine. 2008 Jan;15(1):9-20.
84. Milosevic N, Milanovic M, Abenavoli L, Milic N. Phytotherapy and NAFLD—from goals and challenges to clinical practice. Reviews on recent clinical trials. 2014 Sep 1;9(3):195-203.
85. Avelar CR. Efeito da silimarina sobre indicadores bioquímicos em pacientes de doença hepática: revisão sistemática com metanálise. 2019.
86. Attar BM, Van Thiel DH. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease. The Scientific World Journal. 2013;2013(1):481893.
87. Jaffar HM, Al-Asmari F, Khan FA, Rahim MA, Zongo E. Silymarin: Unveiling its pharmacological spectrum and therapeutic potential in liver diseases—A

- comprehensive narrative review. *Food Science & Nutrition*. 2024 May;12(5):3097-111.
88. LABRECQUE, Douglas R. et al. Diretrizes globais da Organização Mundial de Gastroenterologia: Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica. **Revista de gastroenterologia clínica**, v. 48, n. 6, pág. 467-473, 2014.
  89. Gillessen A, Herrmann WA, Kemper M, Morath H, Mann K. Effect of silymarin on liver health and quality of life. Results of a non-interventional study. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2014 Dec; 156:120-6.
  90. Clichici S, Olteanu D, Nagy AL, Oros A, Filip A, Mircea PA. Silymarin inhibits the progression of fibrosis in the early stages of liver injury in CCl4-treated rats. *Journal of medicinal food*. 2015 Mar 1;18(3):290-8.
  91. Borgo CM, Brasil GA, Passamani LM. Cirrose hepática e suas principais complicações: conhecimento direcionado ao farmacêutico. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*. 2019;1(6):73-90.
  92. Melo AP, França EB, Malta DC, Garcia LP, Mooney M, Naghavi M. Mortalidade por cirrose, câncer hepático e transtornos devidos ao uso de álcool: Carga Global de Doenças no Brasil, 1990 e 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2017; 20:61-74.
  93. Carvalho JR, Portugal FB, Flor LS, Campos MR, Schramm JM. Método para prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática-Brasil, 2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. Outubro de 2014; 23:691-700.
  94. Song Z, Deaciuc I, Song M, Lee DY, Liu Y, Ji X, McClain C. Silymarin protects against acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2006 Mar;30(3):407-13.
  95. Zaidi SN, Mahboob T. Prevention of liver cirrhosis by Silymarin. *Pak J Pharm Sci*. 2017 Jul 1;30(4):1203-1.
  96. Domingos ND. Mortalidade por cirrose hepática no estado de Santa Catarina e no Brasil entre os anos de 2009 e 2019. 2022.
  97. Ibrahim MY, Alamri ZZ, Juma AS, Hamood SA, Shareef SH, Abdulla MA, Jayash SN. Hepatoprotective effects of biochanin a on thioacetamide-induced liver cirrhosis in experimental rats. *Molecules*. 2023 Nov 15;28(22):7608.
  98. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson MJ, Younossi ZM. Mushroom poisoning—from diarrhea to liver transplantation. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2001 Nov 1;96(11):3195-8.

99. Vetter J. Amanitins: the most poisonous molecules of the fungal world. *Molecules*. 2023 Aug 7;28(15):5932.
100. Wang X, Zhang Z, Wu SC. Health benefits of *Silybum marianum*: Phytochemistry, pharmacology, and applications. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2020 Oct 13;68(42):11644-64.
101. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH, Cheng B, Ndao DH, Rheingold SR, Kelly KM. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2010 Jan 15;116(2):506-13.
102. Hagag AA, Elgamsy MA, El-Asy HM, Mabrouk MM. Protective role of silymarin on hepatic and renal toxicity induced by MTX based chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2016;8(1).
103. Kelany ME, Abdallah MA. Protective effects of combined  $\beta$ -caryophyllene and silymarin against ketoprofen-induced hepatotoxicity in rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2016;94(7):739-44.
104. Jalali SM, Najafzadeh H, Bahmei S. Protective role of silymarin and D-penicillamine against lead-induced liver toxicity and oxidative stress. *Toxicology and Industrial Health*. 2017 Jun;33(6):512-8.
105. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis. *Annual review of medicine*. 2016 Jan 14;67(1):103-17.
106. Zhang Y, Li Q, Ge Y, Chen Y, Chen J, Dong Y, Shi W. Silibinin Triggers Apoptosis and Cell-Cycle Arrest of SGC7901 Cells. *Phytotherapy Research*. 2013 Mar;27(3):397-403.
107. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infectious agents and cancer*. 2016 Dec; 11:1-9.
108. Wadhwa K, Pahwa R, Kumar M, Kumar S, Sharma PC, Singh G, Verma R, Mittal V, Singh I, Kaushik D, Jeandet P. Mechanistic insights into the pharmacological significance of silymarin. *Molecules*. 2022 Aug 21;27(16):5327.
109. Fried MW, Navarro VJ, Afdhal N, Belle SH, Wahed AS, Hawke RL, Doo E, Meyers CM, Reddy KR. Effect of silymarin (milk thistle) on liver disease in patients with chronic hepatitis C unsuccessfully treated with interferon therapy: a randomized controlled trial. *Jama*. 2012 Jul 18;308(3):274-82.

110. Koltai T, Fliegel L. Role of silymarin in cancer treatment: facts, hypotheses, and questions. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2022 Jan; 27:2515690X211068826.
111. Mandal A, Hazra B. Medicinal plant molecules against hepatitis C virus: Current status and future prospect. *Phytotherapy Research*. 2023 Oct;37(10):4353-74.
112. Achufusi TG, Pellegrini MV, Patel RK. Milk Thistle. InStatPearls [Internet] 2024 Feb 28. StatPearls Publishing.
113. Li CC, Hsiang CY, Wu SL, Ho TY. Identification of novel mechanisms of silymarin on the carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice by nuclear factor- $\kappa$ B bioluminescent imaging-guided transcriptomic analysis. *Food and Chemical Toxicology*. 2012 May 1;50(5):1568-75.
114. Abenavoli L, Bellentani S. Milk thistle to treat non-alcoholic fatty liver disease: dream or reality?. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2013 Nov 1;7(8):677-9.
115. Esmaeil N, Anaraki SB, Gharagozloo M, Moayedi B. Silymarin impacts on immune system as an immunomodulator: One key for many locks. *International immunopharmacology*. 2017 Sep 1; 50:194-201.
116. Costa IA. Fármacos hepatotóxicos e hepatoprotetores: uma revisão de literatura. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*. 2019; 17(22), 1-18.
117. Bahmani M, Shirzad H, Rafieian S, Rafieian-Kopaei M. *Silybum marianum*: beyond hepatoprotection. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*. 2015 Oct;20(4):292-301.
118. Zhu HJ, Brinda BJ, Chavin KD, Bernstein HJ, Patrick KS, Markowitz JS. An assessment of pharmacokinetics and antioxidant activity of free silymarin flavonolignans in healthy volunteers: a dose escalation study. *Drug Metabolism and Disposition*. 2013 Sep 1;41(9):1679-85.
119. Vallejo MC. *TRABAJO FIN DE GRADO TÍTULO: Actividad farmacológica de Silybum marianum (L.) Gaertn. y sus componentes aislados* (Doctoral dissertation, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID). 2019.
120. Corchete P. *Silybum marianum (L.) Gaertn*: the source of silymarin. In *Bioactive molecules and medicinal plants* 2008 Oct 16 (pp. 123-148). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
121. Gorhe AA, Kulkarni A, Pallavi K, Snehal J. Silymarin Loaded Novel Drug Delivery for Oral and Topical Administration. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020 Jun 15;10(3-s):262-70.

122. Yousaf AM, Malik UR, Shahzad Y, Hussain T, Khan IU, Din FU, Mahmood T, Ahsan HM, Syed AS, Akram MR. Silymarin-laden PVP-nanocontainers prepared via the electrospraying technique for improved aqueous solubility and dissolution rate. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2019 Nov 28;62:e19170754.
123. Javed S, Kohli K, Ali M. Reassessing bioavailability of silymarin. *Alternative medicine review*. 2011 Sep 1;16(3):239.
124. Yu JN, Zhu Y, Wang L, Peng M, Tong SS, Cao X, Qiu H, Xu XM. Enhancement of oral bioavailability of the poorly water-soluble drug silybin by sodium cholate/phospholipid-mixed micelles. *Acta pharmacologica sinica*. 2010 Jun;31(6):759-64.
125. Xie Y, Zhang D, Zhang J, Yuan J. Metabolism, transport and drug–drug interactions of silymarin. *Molecules*. 2019 Oct 14;24(20):3693.
126. EMA. Final assessment report on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. Reino Unido: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2018.
127. Hawke RL, Schrieber SJ, Soule TA, Wen Z, Smith PC, Reddy KR, Wahed AS, Belle SH, Afdhal NH, Navarro VJ, Berman J. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2010 Apr;50(4):434-49.
128. Souza MNC de, Silva AR da. *Silybum marianum* e suas atividades farmacológicas: uma revisão integrativa. rsc [Internet]. 27º de setembro de 2021.
129. Ferraz AC. Avaliação da atividade hepatoprotetora, antioxidante, anti-inflamatória e antiviral da silimarina em camundongos BALB/c infectados com o vírus Mayaro. 2022.
130. Mayer KE, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *Journal of viral hepatitis*. 2005 Nov;12(6):559-67.
131. Faixová D, Ratvaj M, Maruščáková IC, Hrčková G, Karaffová V, Faixová Z, Mudroňová D. Silybin Showed Higher Cytotoxic, Antiproliferative, and Anti-Inflammatory Activities in the CaCo Cancer Cell Line while Retaining Viability and Proliferation in Normal Intestinal IPEC-1 Cells. *Life*. 2023 Feb 10;13(2):492.
132. Mao JT, Xue B, Lu QY, Lundmark L, Burns W, Yang J, Lee RP, Glass J, Qualls C, Massie L. Combinations of grape seed procyanidin extract and milk thistle silymarin extract against lung cancer—The role of MiR-663a and FHIT. *Life Sciences*. 2023 Apr 1; 318:121492.
133. Sayyah M, Boostani H, Pakseresht S, Malayeri A. Comparison of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. With fluoxetine in the treatment of Obsessive-

- Compulsive Disorder. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2010; 34(2):362-365.
134. Wang MJ, Lin WW, Chen HL, Chang YH, Ou HC, Kuo JS, Hong JS, Jeng KC. Silymarin protects dopaminergic neurons against lipopolysaccharide-induced neurotoxicity by inhibiting microglia activation. European Journal of Neuroscience. 2002 Dec;16(11):2103-12.
135. Ebrahimpour-Koujan S, Gargari BP, Mobasser M, Valizadeh H, Asghari-Jafarabadi M. Lower glycemic indices and lipid profile among type 2 diabetes mellitus patients who received novel dose of *Silybum marianum* (L.) Gaertn.(silymarin) extract supplement: A Triple-blinded randomized controlled clinical trial. Phytomedicine. 2018 May 15; 44:39-44.
136. Zhao Z, Hodge J, Wang D, Liu Q. New light shed on the old herb-*Silybum marianum*. International journal of cardiology. 2019 Aug 1; 288:123.
137. Sarmento MS. Revisão narrativa: os protetores solares contendo nanotecnologia são seguros? (Bachelor's thesis, Universidade Federal do Rio Grande do Norte). 2023.
138. Caccia-Bava MD, Bertoni BW, Pereira AM, Martinez EZ. Disponibilidade de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais nas unidades de atenção básica do Estado de São Paulo: resultados do Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ). Ciência & Saúde Coletiva. 2017 May;22(5):1651-9.
139. David RB, Bello GB. Prescrição de fitoterapia por nutricionistas em farmácias magistrais. BRASPEN Journal. 2023 Nov 8;32(3):288-92.
140. Bahmani M, Rafieian-Kopaei M, Jeloudari M, Eftekhari Z, Delfan B, Zargar A, Forouzan S. A review of the health effects and uses of drugs of plant licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) in Iran. Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2014 Sep 1;4:S847-9.
141. Iwu, M. M. Handbook of African Medicinal Plants (Second ed.). Taylor & Francis. 2014.
142. Sivasankari B, Anandharaj M, Gunasekaran P. An ethnobotanical study of indigenous knowledge on medicinal plants used by the village peoples of Thoppampatti, Dindigul district, Tamilnadu, India. Journal of ethnopharmacology. 2014 Apr 28;153(2):408-23.
143. Li TS. Chinese & related North American herbs: phytopharmacology & therapeutic values. CRC press; 2016 Apr 19.

144. Chen SL, Yu H, Luo HM, Wu Q, Li CF, Steinmetz A. Conservation and sustainable use of medicinal plants: problems, progress, and prospects. *Chinese medicine*. 2016 Dec; 11:1-0.
145. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário Eletrônico. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico>. Acesso em: 28 maio 2024.
146. Tajmohammadi A, Razavi BM, Hosseinzadeh H. *Silybum marianum* (milk thistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy research*. 2018 Oct;32(10):1933-49.
147. Bijak M. Silybin, a major bioactive component of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) —Chemistry, bioavailability, and metabolism. *Molecules*. 2017 Nov 10;22(11):1942.
148. Porwal O, Ameen MS, Anwer ET, Uthirapathy S, Ahamad J, Tahsin A. *Silybum marianum* (Milk Thistle): Review on Its chemistry, morphology, ethno medical uses, phytochemistry and pharmacological activities. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019 Sep 15;9(5):199-206.
149. Zhu SY, Jiang N, Yang J, Tu J, Zhou Y, Xiao X, Dong Y. *Silybum marianum* oil attenuates hepatic steatosis and oxidative stress in high fat diet-fed mice. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2018 Apr 1; 100:191-7.
150. Marmouzi I, Bouyahya A, Ezzat SM, El Jemli M, Kharbach M. The food plant *Silybum marianum* (L.) Gaertn.: Phytochemistry, Ethnopharmacology and clinical evidence. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021 Jan 30; 265:113303.
151. Le QU, Lay HL, Wu MC, Joshi RK. Phytoconstituents and pharmacological activities of *Silybum marianum* (Milk Thistle): A critical review. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*. 2018;6(4):41-7.