



GANEP EDUCAÇÃO
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EAD EM NUTRIÇÃO E FITOTERAPIA

**USO DO *SILYBUM MARIANUM* (CARDO MARIANO)
NO TRATAMENTO DA
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

ESTELLE REGINA DUTRA PRADO

ORIENTADORA: PRISCILA GARLA

GANEP EDUCAÇÃO
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EAD EM NUTRIÇÃO E FITOTERAPIA



**USO DO *SILYBUM MARIANUM* (CARDO MARIANO)
NO TRATAMENTO DA
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

ESTELLE REGINA DUTRA PRADO

ORIENTADORA: PRISCILA GARLA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

PUBLICAÇÃO: 15/03/2019

SÃO PAULO/SP, MARÇO DE 2019

RESUMO

Cerca de um quarto da população mundial tem Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), uma condição que, quando associada ao quadro de esteato-hepatite e fibrose, aumenta o risco de morbimortalidade. O cardo mariano e seu principal componente ativo, a silimarina, demonstram um potencial elevado para tratar essa doença. A presente revisão tem por objetivo avaliar a efetividade e a segurança do uso da silimarina no tratamento da DHGNA. Dez ensaios clínicos randomizados (ECR), envolvendo 779 participantes, indicaram que a silimarina pode reduzir os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) e, quando usada por períodos prolongados (acima de um ano), pode reduzir a esteato-hepatite, a inflamação lobular, o balonização e a fibrose hepática. O uso da silimarina também demonstrou ser seguro em crianças, por período prolongados (até 3 anos) e em altas dosagens (2100 mg diários). Entretanto, até este momento, dada a baixa biodisponibilidade da silimarina e a baixa qualidade dos ECR, um esquema terapêutico para usar a silimarina no tratamento da DHGNA não pode ser estabelecido.

ABSTRACT

Nearly one-fourth of the world population has developed Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), a condition that, when associated with steatohepatitis and fibrosis, increases overall morbimortality. Milk thistle, and its main active compound, silymarin, show promising potential to treat this disease. This review aims at evaluating the effectiveness and safety of silymarin on treating NAFLD. Ten randomized controlled trials (RCT), involving a total of 779 participants, indicated that silymarin can reduce levels of ALT and AST and, when used over prolonged periods (over one year), can reduce steatohepatitis, lobular inflammation, ballooning, and fibrosis. Silymarin also appears to be safe for children, over prolonged treatment periods (up to 3 years) and at high doses (2100 mg daily). However, at this point in time, given silymarin's low bioavailability and the low quality of the RCT, no therapeutic scheme using silymarin to treat NAFLD can be ascertained.

SUMÁRIO

Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
1 Introdução	1
1.1 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	1
1.2 Cardo Mariano.....	2
1.3 Objetivos	4
2 Metodologia	5
2.1 Estratégia de Busca.....	5
2.2 Seleção dos Estudos.....	5
3 Resultados.....	5
3.1 Ensaio Clínicos Randomizados	5
3.2 Efeito da Silimarina em Diferentes Indicadores da DHGNA	6
3.3 Segurança e Toxicidade no Uso da Silimarina no Tratamento da DHGNA	9
4 Discussão.....	10
5 Conclusão.....	11
Lista de Referências	13

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) consiste em um diagnóstico de exclusão que engloba desde a esteatose hepática simples até a cirrose. Outras causas de esteatose, como consumo habitual excessivo de álcool (acima de 10 g diários para mulheres e 20 g diários para homens), hepatite viral, hepatite autoimune, esteatose induzida por drogas, doença de Wilson, síndrome de Reye, esteatose aguda, gravidez, síndrome HELLP, entre outras, devem ser primariamente investigadas.¹⁻³

A DHGNA pode ser clinicamente dividida em: (i) Esteatose Não Alcoólica (ENA), correspondente à presença de esteatose em ao menos 5% dos hepatócitos, sem evidência de dano celular na forma de balonização dos hepatócitos ou fibrose e (ii) Esteato-Hepatite Não Alcoólica (EHNA), correspondente à presença de esteatose hepática com balonização em ao menos 5% dos hepatócitos e inflamação na presença ou ausência de fibrose. A EHNA, por sua vez, pode ser classificada em quatro graus de severidade: (i) Estágio Inicial (F0-F1), caracterizada por ausência de fibrose ou leve fibrose (limitada a áreas perivenulares e perissinusoidais); (ii) EHNA Fibrótica com fibrose perivenular com septos (maior ou igual a F2); (iii) EHNA Fibrótica com fibrose avançada (maior ou igual a F3, septos fibrosos unindo estruturas vasculares); e (iv) Estágio Final: fígado cirrótico (F4).¹⁻³

A prevalência global estimada de DHGNA é de cerca de 25%, e aumenta para cerca de 30% na América do Sul.⁴ No Brasil, em uma amostra de 139 residentes do Distrito Federal com idade igual ou superior a 55 anos, 35,2% apresentavam DHGNA, dos quais 49% apresentavam esteatose moderada ou severa.⁵

Os fatores de risco comumente associados à DHGNA são obesidade, síndrome metabólica, dislipidemia, diabetes tipo 2 e síndrome do ovário policístico. A progressão da idade, o grau de excesso de peso, o número de marcadores da síndrome metabólica e o mau controle glicêmico parecem estar correlacionados com a progressão do quadro de DHGNA.¹

A biópsia hepática constitui o método diagnóstico padrão-ouro da DHGNA. Entretanto, o método mais utilizado para o diagnóstico de DHGNA é a ultrassonografia, devido ao caráter invasivo da biópsia hepática e ao custo mais elevado de outros métodos de imagem de desempenho semelhante. A ultrassonografia, quando usada para detecção de DHGNA, apresenta sensibilidade de

60% a 94% e especificidade de 66% a 97%. Diversos índices, como o *Fatty Liver Index (FLI)*, o *NAFLD Fibrosis Score (NFS)*, e o *FIB-4 Index*, têm sido validados para triar indivíduos com DHGNA em alto risco de desenvolver fibrose, os quais devem ser submetidos à biópsia.^{1,2}

O tratamento da DHGNA consiste principalmente em redução ponderal (mínima de 7% a 10% para promover melhora da esteatose e das transaminases, porém acima de 10% para melhorar o quadro de fibrose), por meio de dieta hipocalórica (redução de 500 a 1000 kcal diárias) independente da composição de macronutrientes, e prática de 150 minutos semanais de exercício físico de moderada intensidade.^{1,6-8} Adultos com EHNA com baixa adesão a mudanças comportamentais se beneficiam do tratamento com pioglitazona (45 mg diárias) para reduzir a fibrose, mas com risco de aumento ponderal. Além disso, doses diárias de 800 UI de α -tocoferol também promovem melhora na esteatose, inflamação e balonização, e podem ser usadas por não diabéticos com EHNA.^{1,8}

1.2 CARDO MARIANO

O cardo mariano, de nome científico *Silybum marianum* (L.) Gaertn., é uma erva anual ou bianual, da família *Asteraceae/Compositae*, natural da região mediterrânea. Sua semente é hepatoprotetora, colerética e colagoga. A silimirina, seu principal constituinte (70% a 80% de seu peso) é uma família de flavonolignanos formada pelos isômeros silibina A, silibina B, silicristina, silidianina e por 2,3-dihidro derivados (Figura 1).^{9,10}

A silimarina possui baixa biodisponibilidade: após o consumo oral, cerca de 20% a 50% da silibina são rapidamente absorvidos, principalmente na forma de glicuronosídeos. Em seguida, passam rapidamente pela fase I e II de conjugação, de modo que 80% são excretados através da bile (com meia-vida estimada de quatro horas), e somente 10% entram na circulação enterohepática. Entretanto, doses acima de 700 mg de silimarina parecem assegurar um aumento em tempo de meia-vida.⁹ Além disso, sua associação com fosfatidilcolina, presente na lecitina, aumenta sua biodisponibilidade em 10 vezes em ratos, e fato semelhante parece acontecer em humanos.^{9,10}

Sua ação hepatoprotetora de interesse na DHGNA está relacionada a diversos mecanismos, incluindo: (a) ação antioxidante: agindo como sequestrador de radicais livres, aumentando a concentração intracelular de glutathione, aumentando a atividade celular da catalase e reduzindo a peroxidação lipídica; (b) ação em nível nuclear: promovendo regeneração celular, aumentando a síntese de RNA ribossomal e possivelmente controlando a expressão de DNA; (c) ação antifibrótica: inibindo a ação no NF- κ B, retardando a ativação das células estreladas, induzindo a apoptose das células estreladas, inibindo a ação das proteinoquinases e induzindo a degradação dos depósitos de

colágeno; (d) ação antiinflamatória e imunomoduladora: inibindo a expressão do TNF- α , inibindo a produção de óxido nítrico por meio da modulação da expressão da óxido nítrico sintase (iNOS) e inibindo a ação da 5-lipooxigenase; (e) promovendo a melhora do metabolismo hepático da glicose e dos lipídios.^{9,10}

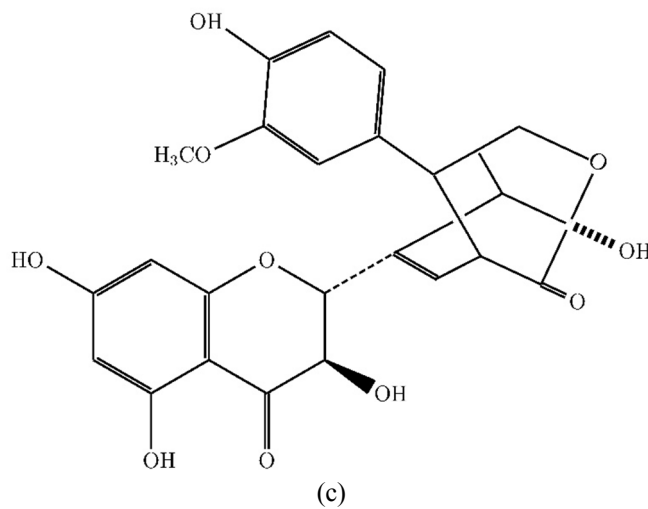
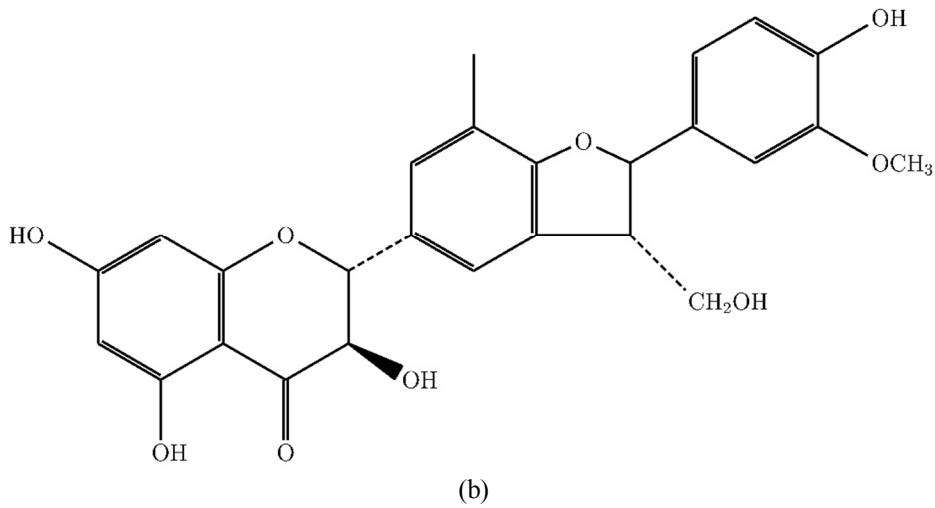
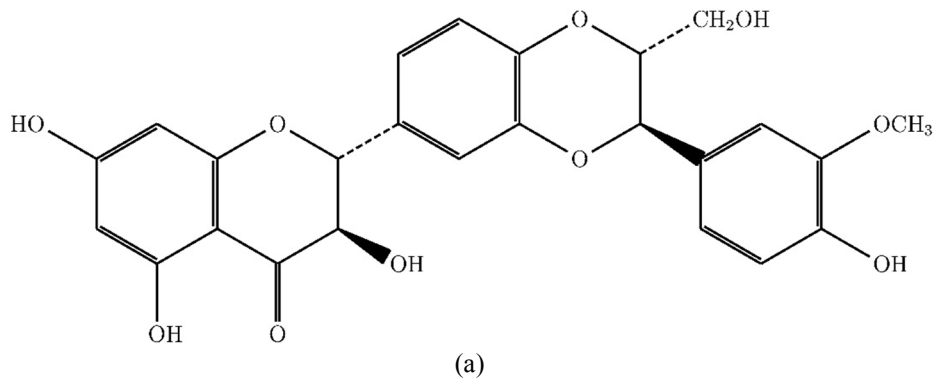


Figura 1. Os flavonolignanos que formam a família silimarina: (a) silibina, (b) silicristina e (c) silidianina.

As dosagens e formas farmacêuticas de cardo mariano comumente empregadas são: (a) 140 mg de silimarina em cápsulas ou comprimidos padronizados em 70 a 80% de silimarina, 2 a 3 vezes ao dia; (b) 0,5 a 1 g/dia de extrato seco (5:1); (c) 25 a 50 gotas de extrato fluido (1:1), 1 a 3 vezes ao dia; (d) 50 a 100 gotas de tintura (1:10), 1 a 3 vezes ao dia; e (e) 3 a 5 g de erva em infusão por 10 minutos por xícara de chá, tomada a cada refeição principal.¹¹

O cardo mariano e a silimarina são considerados seguros, podendo ser usados em doses acima de 1500 mg/dia, por longos períodos e por crianças e adolescentes. Os efeitos colaterais mais comuns são diarreia, dispepsia, náusea e distensão abdominal.^{9,10}

1.3 OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo Geral

Avaliar a efetividade do *Silybum marianum* (L.) Gaertn. ou de seu marcador (silimarina) no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).

1.3.2. Objetivos Específicos

- Determinar o número de ensaios clínicos controlados (ECR) utilizando o *Silybum marianum* (L.) Gaertn. ou seu marcador (silimarina) no tratamento da DHGNA em português, espanhol, inglês ou francês.
- Avaliar a qualidade dos ECR de acordo com a triagem recomendada pelas diretrizes metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde brasileiro para elaboração de revisões sistemáticas.¹²
- Determinar o tempo de duração, as dosagens e a posologia utilizados nos grupos de intervenção dos ECR.
- Avaliar a magnitude do possível efeito do uso do *Silybum marianum* (L.) Gaertn. ou de seu marcador (silimarina) nos diversos marcadores e estágios da DHGNA.
- Determinar o grau de segurança do uso do *Silybum marianum* (L.) Gaertn. ou de seu marcador (silimarina) em indivíduos com DHGNA.
- Determinar prováveis mecanismos de ação da silimarina nos marcadores da DHGNA.

2 METODOLOGIA

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca por ensaios clínicos randomizados controlados foi feita nas bases de dados PubMed, Web of Science, Clinical Trials, Cochrane e Bireme entre os meses de outubro de 2018 e janeiro de 2019. Os termos de busca usados foram *nonalcoholic fatty liver disease*, *nonalcoholic steatohepatitis*, *fatty liver disease*, *NAFLD*, *NASH*, *milk thistle*, *Saint Mary thistle*, *Silybum marianum*, *silymarin*, *silybin* e *randomized controlled trial*.

2.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Estudos previamente selecionados com base em seus títulos e resumos foram lidos na íntegra a fim de estabelecer se atendiam alguns dos critérios de exclusão listados a seguir, segundo os quais eram eliminados: (a) o estudo era um artigo de revisão ou uma metanálise; (b) o estudo não estava escrito em português, inglês, espanhol ou francês; (c) o estudo era um ensaio clínico randomizado; (c) o estudo não reportava o método diagnóstico de DHGNA, e respectivo diagnóstico diferencial.

3 RESULTADOS

3.1 ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Durante a busca preliminar usando as palavras-chave, foram obtidos 44 artigos, dos quais 32 foram excluídos com base no teor do título e/ou resumo. Um total de doze artigos foi mantido para triagem. Dos artigos mantidos, dois foram excluídos em razão dos critérios de exclusão: um estava escrito em persa¹³ e o outro não era um ensaio randomizado.¹⁴ Um total de dez ensaios clínicos randomizados foi incluído nesta revisão.

Dos dez artigos revisados, apenas dois^{15,16} apresentavam excelente qualidade metodológica, reportando claramente o tipo de randomização, o duplo cegamento, apresentando uma amostra de tamanho razoável, definindo claramente todas as variáveis analisadas e os testes estatísticos empregados (baseados em análise por intenção por tratar), e apresentando as variáveis numéricas com seus valores de p e intervalos de confiança. Os demais estudos, apesar da baixa qualidade

metodológica, foram incluídos por atenderem aos principais critérios de inclusão – diagnóstico da DHGNA baseado em biópsia ou exame de imagem e uso da silimarina no grupo intervenção.

3.2 EFEITO DA SILIMARINA EM DIFERENTES INDICADORES DA DHGNA

Esta revisão englobou 779 indivíduos, em sua maioria adultos, com excesso de peso, de sexo predominantemente masculino. O tempo de uso da silimarina variou de 8 a 144 semanas e a dosagem (para adultos) de 140 mg até 2100 mg diárias, isoladamente (sete estudos) ou em combinação com fosfatidilcolina e/ou vitamina E (três estudos) (Tabela 1).

Em um ECR duplo-cego multicêntrico realizado na Europa, 108 adultos com diagnóstico (por biópsia) de DHGNA e 30 também portadores do vírus da hepatite C foram tratados com placebo ou com um produto padronizado em 94 mg de silibina, 194 mg de fosfatidilcolina e 89,28 mg de acetato de tocoferol (correspondendo a 30 mg de α -tocoferol), em duas doses diárias por 12 meses. O número de participantes com níveis normalizados de enzimas aumentou ao longo do estudo no grupo intervenção, mantendo-se relativamente estável no grupo placebo, de modo que houve diferença significativa nessa proporção entre os grupos aos 9 e 12 meses para aspartato aminotransferase (AST), aos 3, 9 e 12 meses para alanina aminotransferase (ALT) e dos 3 aos 12 meses para gama-glutamil transpeptidase (γ GT). Essas condições se deram com ausência de mudança significativa em Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência abdominal ou relação cintura-quadril na amostra estudada. Dentre os demais parâmetros bioquímicos, somente a insulinemia ($p=0,02$) e o HOMA ($p=0,09$) tiveram redução significativa no grupo intervenção, mantendo-se inalterados no grupo placebo. Dos participantes que foram submetidos à biópsia ($n=35$, dos quais 3 eram HCV+ e 10 tinham EHNA), observou-se que o grupo intervenção apresentou redução significativa na frequência de esteatose severa (-58%, $p=0,004$), inflamação lobular (-70%, $p=0,013$), balonização (-40%, $p=0,009$) e fibrose (-50%, $p=0,023$), com diminuição média estatisticamente significativa do grau de esteato-hepatite (de $5.05\pm 1,35$ para $3.47\pm 1,95$, $p=0.003$) enquanto não houve melhora no grupo controle.¹⁵

Em um ECR realizado na Malásia com 99 adultos com DHGNA diagnosticada por ultrassonografia, o grupo intervenção recebeu 700 mg de silimarina, três vezes ao dia por 48 semanas, enquanto o grupo controle recebeu placebo na mesma frequência. Os dois grupos apresentaram melhoras em termos de redução significativa do grau de inflamação lobular, balonização e de esteato-hepatite (avaliados por biópsia), não havendo diferença estatística entre ambos. Um percentual significativo do grupo intervenção apresentou melhora significativa no grau

de fibrose (22,4% versus 6%, $p=0.023$) e rigidez hepática (24,2% versus 2,3%, $p=0.002$) quando comparado ao grupo placebo. Além disso, o grupo silimarina também apresentou redução significativa nas pontuações dos escores de Índice de AST por Plaquetas (*APRI*) (-0,14, $p=0,011$), Escore de Fibrose-4 (*FIB-4*) (-0,20, $p=0,041$) e Escore de Fibrose em DHGNA (*NFS*) (-0,30, $p<0.001$), níveis de ALT (-20 mmol/L, $p=0,008$), AST (-13 mmol/L, $p= 0,02$), γ GT (-15 mmol/L, $p=0,048$), hemoglobina glicada (-0,4%, $p=0,030$), HDL (+0,07, $p=.0030$) e, por fim, triglicérides (-0,20 mmol/L, $p=0,008$), único parâmetro, além da fibrose e da elasticidade hepática, a mostrar diferença significativa entre os grupos.^{16,17}

Em um ECR com duração de 24 semanas, realizado na Itália, 30 adultos com sobrepeso e DHGNA diagnosticada por ultrassonografia foram divididos em três grupos. O grupo controle se recusou a receber qualquer tipo de intervenção. O segundo grupo recebeu planos alimentares hipocalóricos individualizados baseados na dieta do mediterrâneo e foi estimulado a praticar exercício físico regularmente. O terceiro grupo recebeu duas doses diárias de um produto padronizado em 94 mg de silibina, 194 mg de fosfatidilcolina e 89,28 mg de acetato de tocoferol (correspondendo a 30 mg de α -tocoferol). Ao final da intervenção, o grupo que recebeu o complexo com silibina apresentou melhora estatisticamente significativa em IMC (kg/m^2) [de 29 (IQR 28-32) para 27 (IQR 25-28), $p=0,005$ e $p=0,001$ em comparação com grupo controle], circunferência da cintura (cm) [de 104 (IQR 100-105) para 98 (IQR 96-100), $p=0,005$ e $p=0,0001$ em comparação com grupo controle], glicemia em jejum (mg/dL) [de 101 (IQR 89-114) para 92 (IQR 85-96), $p=0,047$ e $p=0,035$ em comparação com grupo controle], insulina basal (mU/L) [de 15 (IQR 13-21) para 9 (IQR 7-10), $p=0,016$ e $p=0,003$ em comparação com grupo controle], HOMA-IR [de 4 (IQR 3-6) para 2 (IQR 1-3), $p=0,021$ e $p=0,007$ em comparação com grupo controle], colesterol total (mg/dL) [de 198 (IQR 171-213) para 152 (IQR 140-180), $p=0,005$ e $p=0,0001$ em comparação com grupo controle] e Índice de Esteatose Hepática (*FLI*) [de 58 (IQR 42-70) para 38 (IQR 28-45), $p=0,021$ e $p=0,002$ em comparação com grupo controle]. O grupo complexo com silibina+dieta também mostrou resultados significativamente superiores ao do grupo dieta na redução média da insulina (-33% versus -10%, $p=0,017$) e do HOMA-IR (-38% versus -6%, $p=0,032$).¹⁸

Em um ECR piloto, com duração de 12 semanas, realizado na Espanha com 36 adultos com diagnóstico de DHGNA estabelecido por biópsia, o grupo controle foi tratado com dieta hipocalórica padrão (1520 kcal, 52% de carboidratos, 25% de lipídios e 23% de proteínas). Este grupo controle foi ainda submetido a um programa com ao menos quatro sessões semanais com 60 minutos de duração de exercício aeróbico. O outro grupo recebeu, além dos tratamentos fornecidos ao grupo controle, um produto padronizado contendo 540,3 mg de silimarina e 36 mg de vitamina E. O grupo

controle apresentou redução média significativa para peso, circunferência da cintura, glicemia em jejum, ALT, razão ALT/AST, γ GT, HOMA-IR, *FLI* e *NFS*. Já o grupo silimarina apresentou redução média estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em IMC (de $36,8 \pm 7,9$ kg/m² para $31,7 \pm 5,8$ kg/m²), peso (de $91,6 \pm 14$ kg para $89,5 \pm 13$ kg), circunferência da cintura (de $102,6 \pm 10,2$ cm para $101,6 \pm 9,7$ cm), γ GT (de $81,5 \pm 68$ IU/L para $46,2 \pm 27$ IU/L), *FLI* (de $86,2 \pm 19$ para $76,9 \pm 20$) e *NFS* (de $-1,6 \pm 1,8$ para $-2,1 \pm 1,5$), sem apresentar melhora nos demais indicadores. Além disso, em uma subamostra na qual participantes com redução ponderal maior ou igual a 5% foram excluídos, os resultados se mantiveram significativos para γ GT (de 89 ± 78 IU/L para 48 ± 32 IU/L, $p < 0,01$), *FLI* (de $84,3 \pm 18$ para $76,6 \pm 21$, $p < 0,05$) e *NFS* (de $-1,5 \pm 1,3$ para $-2,0 \pm 1,4$), o que não aconteceu no grupo controle.¹⁹

Em um ECR com duração de 24 semanas, foram tratados 100 adultos iranianos com EHNA diagnosticada por ultrassonografia e níveis de ALT iguais ou superiores a 1,2 vezes os valores normais. Os 100 adultos receberam o tratamento placebo ou uma dose diária de 140 mg de silimarina. Observou-se que houve redução estatisticamente significativa nos níveis de ALT (de $113,54 \pm 50,92$ U/L para $73,14 \pm 62,44$ U/L, $p = 0,001$) e AST (de $71,42 \pm 66,50$ U/L para $49,66 \pm 33,26$ U/L, $p = 0,006$) no grupo intervenção. Além disso, 52% dos participantes no grupo silimarina apresentaram resolução dos níveis de ALT (< 40 U/L) ao final do tratamento, contra 18% no grupo placebo ($p = 0,001$). O mesmo foi observado com respeito ao AST (62% versus 20%, $p = 0,0001$). Nenhum outro parâmetro estudado apresentou melhora em ambos os grupos.²⁰

No ECR conduzido no Irã com 50 adultos portadores de DHGNA diagnosticada por ultrassonografia e níveis elevados de ALT e AST, os participantes no grupo intervenção (em uso de 140 mg de silimarina diárias por 8 semanas) tiveram redução média estatisticamente significativa de ALT (de 103 U/mL para 41 U/mL, $p < 0,001$), AST (de 53 IU/mL para 29 IU/mL, $p < 0,001$), sem haver melhora no IMC. Por outro lado não houve melhora em nenhum dos indicadores no grupo que recebeu o tratamento placebo.²¹

Em outro ECR iraniano, 66 portadores de DHGNA diagnosticado por ultrassonografia e níveis elevados de AST e ALT foram randomizados para receberem um de três tipos de tratamento por 8 semanas: silimarina (140 mg/dia), metformina (500 mg/dia) ou pioglitazona (15 mg/dia). Apesar dos autores não reportarem corretamente testes estatísticos dentro de cada grupo e entre os grupos, a silimarina causou redução dos níveis médios de AST (em U/L) de 56,00 para 37,77 e de ALT (em U/L) de 78,73 para 53,05. Ao final da intervenção, no grupo silimarina, cerca de 64% dos participantes apresentaram níveis de AST menores que 40 U/L, enquanto 18% apresentaram níveis de ALT menores que 40 U/L.²²

Em um ECR duplo cego iraniano, 100 adultos com diagnóstico de EHNA confirmado por ultrassonografia e níveis elevados de ALT e AST foram randomizados para receber placebo ou silimarina (140 mg, a cada 12 horas, durante 12 semanas), além de receberem aconselhamento para seguir uma alimentação hipocalórica, hipolipídica e praticar exercício físico regularmente. No grupo silimarina, houve uma redução média de nos níveis de ALT (de $84,06 \pm 6,65$ U/mL para $68,54 \pm 5,54$ IU/mL, $p < 0,001$) e de nos níveis de AST (de $71,94 \pm 4,56$ U/mL para $54,70 \pm 5,51$ U/mL, $p < 0,001$), o que não ocorreu no grupo placebo. Em ambos os grupos não houve melhora significativa do IMC.²³

Em outro ECR conduzido no Irã, foram tratados 64 participantes adultos com EHNA confirmada por ultrassonografia e elevação persistente (por pelo menos 6 meses) acima de 1,2 vezes do limite superior dos níveis de ALT e AST. O grupo intervenção (em uso de silimarina 70 mg de silimarina, 3 vezes ao dia durante 8 semanas) apresentou redução média estatisticamente significativa ($p = 0,026$) nos níveis de ALT (de $91,3 \pm 21,3$ U/L para $38,4 \pm 11,8$ U/L) em comparação ao grupo placebo (de $84,6 \pm 23,3$ U/L para $52,3 \pm 29,9$ U/L).²⁴

No único ECR envolvendo crianças e adolescentes, quarenta iranianos com faixa etária entre cinco e 16 anos com diagnóstico por ultrassonografia de DHGNA foram divididos em dois grupos. Um grupo de 20 participantes recebeu 5 mg de silimarina por quilo por dia durante 12 semanas (e aconselhamento para consumo de dieta hipolipídica e hipoglicídica e prática de 150 a 250 minutos semanais de caminhada). O segundo grupo, formado pelos 20 participantes restantes, recebeu somente o aconselhamento. A silimarina resultou em redução média significativa dos níveis de ALT (de $47,3 \pm 5,4$ U/L para $36,4 \pm 6,6$ U/L, $p = 0,015$), AST (de $49,1 \pm 2,2$ U/L para $31,5 \pm 1,3$ U/L, $p = 0,025$) e triglicérides (de $203,7 \pm 5,7$ mg/dL para $198,8 \pm 13,8$ mg/dL, $p = 0,043$) (único parâmetro que sofreu melhora também no grupo controle), sem afetar HDL, LDL e IMC, no entanto. Além disso, houve uma proporção significativa de participantes (25% dos casos no grupo intervenção, $p = 0,001$) que regrediu do estágio 2 de esteatose para o estágio 1 (por avaliação ultrassonográfica), o que não aconteceu no grupo controle.²⁵

3.3 SEGURANÇA E TOXICIDADE NO USO DA SILIMARINA NO TRATAMENTO DA DHGNA

Em todos os estudos que reportaram dados de efeitos colaterais ou toxicidade^{15,16,19,20,25}, não houve relato de nenhuma complicação séria associada ao uso da silimarina, que foi considerada segura nas doses e pelos períodos de tempo empregados, inclusive para crianças e adolescentes.²⁵

4 DISCUSSÃO

O Brasil está entre os países com maior prevalência estimada de DHGNA.³ Além disso, é preocupante que 85% dos brasileiros com diagnóstico de DHGNA sejam assintomáticos e que, entre aqueles que também possuem enzimas hepáticas elevadas, 58% tenham quadro de EHNA (46% deles com fibrose).⁷ Como a EHNA está associada ao aumento do risco de mortalidade geral, por doenças cardíacas e por falência hepática⁴ e como há baixa taxa de adesão ao tratamento convencional⁶, o uso de fitoterápicos hepatoprotetores, como o cardo mariano, pode ser importante para controlar, ou até mesmo reverter, o quadro de hepatite e fibrose, que estão associados ao mau prognóstico.

Nessa revisão, foi possível verificar que o uso de silimarina se mostrou superior ao placebo em reduzir os níveis séricos de ALT e/ou AST na maioria dos estudos^{15,16,20-23,25}, mas não em todos.^{18,19} Tal resultado foi obtido apesar da tendência geral à baixa adesão ao tratamento convencional (i.e. orientação para a prática de exercício físico e dieta hipocalórica), comprovada pela manutenção ponderal observada em todos os estudos, exceto um.¹⁹

Além disso, seu uso associado à fosfatidilcolina¹⁵, aumentando sua biodisponibilidade, e em altas doses^{16,17}, aumentando sua concentração sérica, por períodos prolongados (três e um ano, respectivamente), mostrou-se associado à melhora do quadro de EHNA. Neste caso, houve redução de esteato-hepatite, inflamação lobular, balonização e, sobretudo, fibrose. Ademais, este fitoterápico se mostrou seguro em amplas dosagens¹⁶, por períodos prolongados¹⁵ e em amostra pediátrica.²⁵

Um estudo com modelo animal e células *in vitro* demonstrou que a silimarina parece reduzir a fibrose associada à EHNA, mesmo na presença de dieta com alto teor de carboidrato e de gordura, mediante redução da quantidade de colágeno produzido, ao reduzir a expressão de genes associados a esta molécula. O estudo ainda sugere que a silimarina afeta a expressão de genes associados à interleucina-8 e ao fator de necrose tumoral alfa, reduzindo o estresse oxidativo causado por ácidos graxos livres e o número de células apoptóticas.²⁶ Em outro estudo com modelo animal, a silibinina melhorou a oxidação lipídica, ao aumentar a expressão e a atividade da oxidase alternativa (AOX), enzima da cadeia de transporte de elétrons, e inibiu a expressão da óxido nítrico sintase (iNOS) e do fator nuclear kappa B (NF-κB).²⁷

Contudo, há que se ressaltar que a maioria dos estudos revisados carece de um bom desenho metodológico, apresentando curta duração, amostra pequena, falha em reportar o sistema de randomização, falta de controle para variáveis confundidoras e, por vezes, erro em reportar seus

resultados. Não se pode, por exemplo, estimar quanto do efeito obtido em estudos nos quais o grupo intervenção usou silimirina associado à vitamina E ^{15,18,19} se deveu ao primeiro.

5 CONCLUSÃO

Com a emergência da prevalência da DHGNA e da morbimortalidade associada a esse quadro, e com baixa adesão associada ao seu tratamento padrão, o cardo mariano surge como uma alternativa a outras terapias medicamentosas. Seu perfil multimodal – antioxidante, antiinflamatório, imunomodulador, regenerador celular e antifibrótico – e sua baixa toxicidade, fazem dele um excelente candidato a ser implementado na prática clínica. Entretanto, sua baixa biodisponibilidade e o reduzido número de ensaios clínicos randomizados de excelente qualidade e longa duração não permitem estabelecer atualmente qual é o esquema terapêutico ótimo a ser adotado para normalizar enzimas hepáticas e, sobretudo, reverter quadros de EHNA. Assim, a Sociedade Brasileira de Hepatologia, em seu consenso datado de 2015, alerta que não há dados científicos que permitam recomendar o uso da silimarina no tratamento da DHGNA.²⁸

Tabela 1. Característica dos ensaios clínicos revisados.

Referências	Duração	Participantes	Intervenção	Controle	Resultados
(FAMOURI, 2017) ²⁵	12 semanas	40 (5 a 16 anos)	Silimarina (5 mg/kg/d, 3 doses) + aconselhamento	Aconselhamento	AST, ALT, TG, LDL, HDL, grau de esteatose (ultrassonografia)
(CHAN et al., 2017) ¹⁶ (KHEONG et al., 2017) ¹⁷	48 semanas	99	Silimarina (700 mg, 3 doses)	Placebo (c.n.i.)	AST, ALT, γ GT, TG, LDL, HDL, HbA1c, GJ, insulina, elasticidade (Fibroscan), biópsia (esteatose, fibrose, balonização, inflamação lobular), NFS, APRI, FIB-4
(ALLER et al., 2015) ¹⁹	12 semanas	36	Silimarina (540 mg) + vitamina E (36 mg) + dieta + exercício	Dieta + exercício	AST, ALT, γ GT, TG, GJ, HOMA-IR, FLI, NFS, IMC, CC
(LOGUERCIO et al., 2012) ¹⁵	144 semanas	180 (36 HCV+)	Silibina (94 mg) + fosfatidilcolina (194 mg) + acetato de tocoferol (30 mg de α -tocoferol), 2 doses	Placebo (sacarina)	IMC, CC, biópsia (esteatose, fibrose, balonização, inflamação lobular), ultrassonografia, creatinina, bilirrubina, AST, ALT, γ GT, GJ, TG, CT, ferritina, insulina
(ABENAVOLI et al., 2015) ¹⁸	24 semanas	30	Silibina (94 mg) + fosfatidilcolina (194 mg) + acetato de tocoferol (30 mg de α -tocoferol), 2 doses + dieta	Dieta hipocalórica OU Nenhum intervenção (recusa de tratamento)	IMC, CC, GJ, PA, GJ, insulina, HOMA-IR, CT, HDL, LDL, TG, FLI, bilirrubina total, creatinina, azotemia
(HASHEMI et al., 2009) ²⁰	24 semanas	100	Silimarina (140 mg, 1 dose)	Placebo (c.n.i.)	AST, ALT, GJ, TG, CT, LDL, HDL, IMC
(MASOODI et al., 2013) ²³	12 semanas	100	Silimarina (140 mg, 12/12h)	Placebo	AST, ALT, IMC
(HAJAGHAMOHAMMADI et al., 2008) ²¹	8 semanas	100	Silimarina (140 mg, 1 dose)	Placebo (c.n.i.)	AST, ALT, IMC
(HAJAGHAMOHAMMADI et al., 2012) ²²	8 semanas	66	Silimarina (140 mg, 1 dose)	Pioglitazona (15 mg/dia) OU Metformina (500 mg/dia)	AST, ALT, IMC, GJ, CT, TG, HOMA-IR
(SOLHI et al., 2014) ²⁴	8 semanas	64	Silimarina (70 mg, 3 doses) + dieta	Placebo (c.n.i.) + dieta	AST, ALT

c.n.i. - composição não informada, AST – aspartato-aminotransferase, ALT – alanina-aminotransferase, γ GT – gama-glutamiltanspeptidase, GJ – glicemia em jejum, TG – triglicérides, CT – colesterol total, CC – circunferência de cintura, CQ – circunferência de quadril, IMC – Índice de Massa Corporal, PA – Pressão arterial, APRI – *AST to Platelet Ratio Index*²⁹ (valores maiores ou iguais a 0,7 apresentam sensibilidade de 77% e especificidade de 72% para predizer fibrose hepática) = $\{[AST (U/L)]/\text{limite superior da normalidade do AST (U/L)}\} * 100 / \text{Contagem de plaquetas (} 10^9/L \text{)}$, NFS – *NAFLD Fibrosis Score*²⁹ = $[-1,675 + 0,037 * \text{idade (anos)} + 0,094 * \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1,13 * (1, \text{ se DM ou glicemia em jejum alterada ou } 0, \text{ se não}) + 0,99 * \text{AST/ALT} - 0,013 * \text{Contagem de plaquetas (} 10^9/L \text{)} - 0,66 * \text{albumina (g/dL)}]$, FIB-4 – Fibrosis 4 Score²⁹ (valores > que 3,25 apresentam 97% de especificidade e valor preditivo de 65% para fibrose avançada) = $\{[\text{Idade (anos)} * \text{AST(U/L)}] / [\text{Contagem de plaquetas } 10^9/L * \text{ALT}^{1/2}]\}$, FLI – *Fatty Liver Index*³⁰ (se ≥ 60 , indica presença de esteatose com especificidade de 86%) = $[(e^{0,953 * \log_e(TG)} + 0,139 * \text{BMI} + 0,718 * \text{log}_e(TG) + 0,139 * \text{IMC} + 0,718 * \text{log}_e(\gamma\text{GT}) + 0,053 * \text{CC} - 15,745)] / (1 + e^{0,953 * \log_e(TG)} + 0,139 * \text{BMI} + 0,718 * \text{log}_e(TG) + 0,139 * \text{IMC} + 0,718 * \text{log}_e(\gamma\text{GT}) + 0,053 * \text{CC} - 15,745)]$

LISTA DE REFERÊNCIAS

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2018;67:328-357. doi:10.1002/hep.25762
2. Zhu J-Z, Hollis-Hansen K, Wan X-Y, et al. Clinical guidelines of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8226-8233. doi:10.3748/wjg.v22.i36.8226
3. Cotrim H, Parise E, Figueiredo-Mendes C, Galizzi-Filho J, Porta G, Oliveira C. Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(2):118. doi:10.1590/S0004-28032016000200013
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431
5. Karnikowski M, Córdova C, Jacó De Oliveira R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(6):333-337. <http://www.scielo.br/pdf/spmj/v125n6/a06v1256.pdf>. Accessed November 1, 2017.
6. Hernandez-Rodas MC, Valenzuela R, Videla LA. Relevant aspects of nutritional and dietary interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2015;16:25168-25198. doi:10.3390/ijms161025168
7. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CPMS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. 2011;10(101):33-37. <http://www.annalsofhepatology.com/revista/numeros/2011/HP111-06-Nonalcoholic.pdf>. Accessed November 1, 2017.
8. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. 2018. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.022
9. Bone K, Mills S. St. Mary's Thistle. In: *Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2013:862-884. doi:10.1016/B978-0-7295-4172-5.00054-5
10. Ghosh A, Ghosh T, Jain S. Silymarin - A review on the pharmacodynamics and bioavailability enhancement approaches. *J Pharm Sci Technol*. 2010;2(10):348-355.

<http://www.onlinepharmacytech.info/docs/vol2issue10/JPST10-02-10-04.pdf>. Accessed January 16, 2019.

11. Alonso J. Cardo-mariano. In: *Tratado de Fitofármacos e Nutracêuticos*. 1st ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2016:231-241.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2012:92. doi:10.1016/j.rehab.2009.07.021
13. Iranikhah A, Shapouri J, Heidari A, Aghaali M, Hajian H. Effects of silymarin on nonalcoholic fatty liver disease in children: a crossover clinical trial. *J Maz Univ Med Sci*. 2016;26(144):119-126. www.jmums.mazums.ac.ir.
14. Sorrentino G, Crispino P, Coppola D, De Stefano G. Efficacy of lifestyle changes in subjects with non-alcoholic liver steatosis and metabolic syndrome may be improved with an antioxidant nutraceutical: a controlled clinical study. *Drugs R D*. 2015;15:21-25. doi:10.1007/s40268-015-0084-x
15. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med*. 2012;52:1658-1665. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.008
16. Kheong CW, Raihan N, Mustapha N, Mahadeva S. A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1940-1949. doi:10.1016/j.cgh.2017.04.016
17. Chan W-K, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. April 2017. doi:10.1016/j.cgh.2017.04.016
18. Abenavoli L, Greco M, Nazionale I, et al. Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(4):519-527. doi:10.1586/17474124.2015.1004312
19. Aller R, Izaola O, Gómez S, et al. Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:3118-3124. <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3118-3124.pdf>. Accessed January 16, 2019.
20. Hashemi SJ, Hajiani E, Sardabi EH. A placebo-controlled trial of silymarin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon*. 2009;9(4):265-270.

21. Hajaghamohammadi A-A, Ziaee A, Rafiei R. The efficacy of silymarin in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Hepat Mon.* 2008;8(3):191-195.
22. Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot study Implication for health policy/practice/research/medical education. *Hepat Mon.* 2012;12(8):e6099. doi:10.5812/hepatmon.6099
23. Masoodi M, Rezadoost A, Panahian M, Vojdani M. Effects of silymarin on reducing liver aminotransferases in patients with nonalcoholic fatty liver diseases. *Govaresh.* 2013;18(3):181-185. <http://www.govaresh.org/index.php/dd/article/view/1263>.
24. Solhi H, Ghahremani R, Mohammad Kazemifar A, Hoseini Yazdi Z, Kazemifar A. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial. *Casp J Intern Med.* 2014;5(1):9-12. www.irct.ir. Accessed January 11, 2019.
25. Famouri F. The effect of silymarin on non-alcoholic fatty liver disease of children. *J Herbmed Pharmacol.* 2017;6(1):16-20. <http://www.herbmedpharmacol.com>. Accessed January 16, 2019.
26. Marin V, Gazzin S, Gambaro SE, et al. Effects of oral administration of silymarin in a juvenile murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrients.* 2017;9(1006):20. doi:10.3390/nu9091006
27. Salamone F, Galvano F, Cappello F, Mangiameli A, Barbagallo I, Li Volti G. Silibinin modulates lipid homeostasis and inhibits nuclear factor kappa B activation in experimental nonalcoholic steatohepatitis. *Transl Res.* 2012;159(6):477-486. doi:10.1016/j.trsl.2011.12.003
28. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica - Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *Rev da Soc Bras Hepatol.* 2015. http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/Consenso_DHGNA_da_SBH-2015.pdf.
29. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59(9):1265-1269. doi:10.1136/gut.2010.216077
30. Masutti F, Passalacqua M, Bedogni G, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6(1):1-7. doi:10.1186/1471-230x-6-33