

***Silybum marianum* L. Gaertn (ASTERACEAE):
CARACTERÍSTICAS E POTENCIAL TERAPÊUTICO**

***Silybum marianum* L. Gaertn (ASTERACEAE):
CHARACTERISTICS AND THERAPEUTIC POTENTIAL**

¹SILVA, M. L.; ¹SILVA R. D.; ²MOMESSO, L. S.

¹Discente do Curso de Farmácia, Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

²Professor do Curso de Farmácia, Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

RESUMO

Este artigo versa sobre as características da espécie *Silybum marianum*, bem como seu potencial terapêutico. A planta medicinal *Silybum marianum* (L.) Gaertn é uma angiosperma (Classe: *Magnoliopsida*; Ordem: Asterales; Família: Asteraceae; Subfamília: Lactucoideae; Gênero: *Silybum*) também conhecida como "cardo-mariano" ou "cardo-leiteiro", nome derivado das nervuras nas folhas que, quando quebradas, expõem um líquido branco leitoso. Originalmente nativa do sul da Europa até a Ásia (região do Mediterrâneo) e atualmente encontrada em todo o mundo, tem sido usada na medicina tradicional há cerca de 2000 anos, sendo mencionada pela primeira vez por Plínio, o Velho, naturalista Romano. Plínio afirmava em seus registros que o suco de *S. marianum*, quando misturado com mel era usado para "limpar a bile". O objetivo deste foi desenvolver um levantamento acerca das pesquisas existentes sobre a espécie *Silybum marianum* e seu potencial terapêutico.

Palavras-chave: Cardo-Mariano. *Silybum marianum*. Silimarina.

ABSTRACT

This article deals about the characteristic of the species *Silybum marianum*, as well as its therapeutic potential. The medicinal plant *Silybum marianum* (L.) Gaertn is a flowering plant (class: *Magnoliopsida*; Order: Asterales; Family: Asteraceae; Subfamily: Lactucoideae; Genus: *Silybum*) also known as "cardo-mariano" or "cardo-leiteiro", a name derived from the veins in the leaves that, when broken, expel a milky white liquid. Originally native to southern Europe to Asia (Mediterranean region) and currently found throughout the world, has been used in traditional medicine for about 2000 years, being first mentioned by Pliny the elder, Roman naturalist. Pliny stated in their records that the juice of *S. marianum*, when mixed with honey was used to "clean up the bile". The aim of this was to develop a survey on existing research about the species *Silybum marianum* and its therapeutic potential.

Keywords: Cardo-Mariano, *Silybum marianum*. Silymarin.

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são utilizadas desde as mais antigas civilizações. Os conhecimentos empíricos de suas atividades foram transmitidos para grupos étnicos de acordo com a própria necessidade humana. Com o desenvolvimento da ciência e da tecnologia, as plantas medicinais tornaram-se objetos de análise. (SANTOS, 2010)

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que cerca de 80% da população mundial fez o uso de algum tipo de erva na busca de alívio de alguma sintomatologia dolorosa ou desagradável. Desse total, pelo menos 30% deu-se por indicação médica. (BORGES, 2015)

A planta medicinal *Silybum marianum* (L.) Gaertn é uma angiosperma (Classe: *Magnoliopsida*; Ordem: Asterales; Família: Asteraceae; Subfamília: Lactucoideae;

Gênero: *Silybum*) também conhecida como “cardo-mariano” ou “cardo-leiteiro”, nome derivado das nervuras nas folhas que, quando quebradas, expelem um líquido branco leitoso. Originalmente nativa do sul da Europa até a Ásia (região do Mediterrâneo) e atualmente encontrada em todo o mundo, tem sido usada na medicina tradicional há cerca de 2000 anos, sendo mencionada pela primeira vez por Plínio, o Velho, naturalista Romano. Plínio afirmava em seus registros que o suco de *S. marianum*, quando misturado com mel era usado para “limpar a bile”. (BORGES, 2015)

Com base nessas informações, os objetivos do presente trabalho consistem na descrição das características da espécie vegetal *S. marianum*, bem como seu potencial terapêutico.

METODOLOGIA

Consiste em um levantamento descritivo e retrospectivo a respeito da espécie vegetal *S. marianum* compreendido nos últimos 18 anos, cujas buscas foram realizadas nas bases de dados nacionais e internacionais, tais como Scielo, Lilacs, MedLine, Bireme e no Google Acadêmico. Para as buscas foram utilizados os unitermos *Silibum marianum* e silimarina. Como critérios de inclusão deu-se prioridade às publicações que descreviam tanto a espécie vegetal quanto os experimentos contendo os resultados dos ensaios biológicos realizados com a silimarina.

DESENVOLVIMENTO

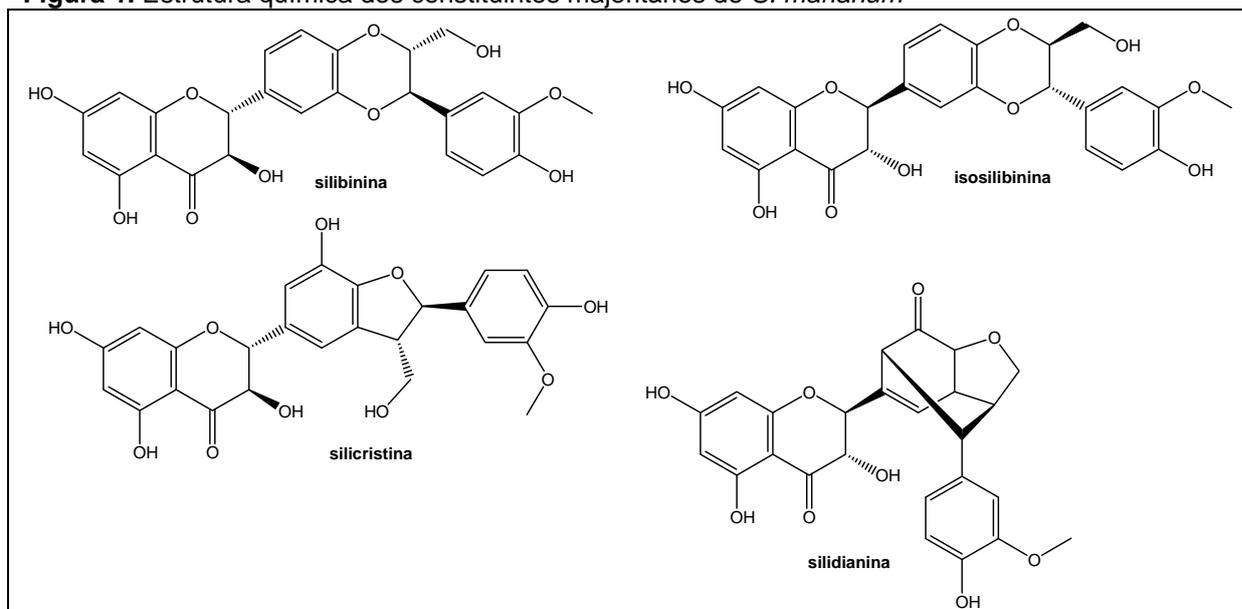
O gênero *Silybum* é um membro da tribo de cardos da família das margaridas, e consiste atualmente de apenas duas espécies. *S. marianum* é uma planta robusta e resistente, podendo atingir 2 metros de altura. Tem folhas grandes e luminosas, com manchas brancas características ao longo dos nervos e margens onduladas e espinhosas. Na parte inferior do caule e ramos se encontra o capítulo floral, constituído por flores tubulares envolvidas em várias linhas de brácteas coriáceas. Suas inflorescências geralmente florescem de junho a agosto, podem crescer até seis polegadas de diâmetro e possuem uma cor roxa vívida com espinhos bastante afiados. (BORGES, 2015)

O fruto possui cerca de 7 mm de comprimento, é do tipo aquênio, de cor marrom-escura com manchas cinzentas, brilhante e não estriado. Os frutos podem ser confundidos com as sementes, devido ao seu tamanho e forma. Na medicina tradicional europeia e do sudoeste asiático, a semente de *S. marianum* foi usada como

estimulante do fluxo biliar e no tratamento de icterícia, dispepsia, falta de apetite e outros distúrbios estomacais. Curiosamente, as plantas que crescem no sul dos Estados Unidos têm sementes mais potentes do que os suas homólogas nativas, europeias e asiáticas. (BORGES, 2015)

De acordo com Borges (2015), a silimarina é um extrato lipofílico padronizado obtido das sementes e folhas de *S. marianum* e contém aproximadamente 70-80% de flavonóides e 20-30% de uma fração quimicamente indefinida, contendo compostos polifenólicos poliméricos oxidados. A mistura de flavonóides consiste principalmente de silibinina (60-70%), o principal componente bioativo do extrato, o isômero isosilibinina (5%), silicristina (20%) e silidianina (10%). As estruturas químicas estão na Figura 1.

Figura 1. Estrutura química dos constituintes majoritários de *S. marianum*



Dentre as substâncias minoritárias presentes no extrato estão também os flavonóides quercetina e taxifolina, e ainda uma série de outros flavolignóides podem ser encontrados nas sementes, incluindo dehidrosilibina, desoxisilicristina, desoxisilidianina, silandrina, silibinoma, silihermina e neosilihermina. (BORGES, 2015)

As sementes do *S. marianum* também contêm betaína, que apresenta comprovado efeito hepatoprotetor. Atualmente, a silimarina é utilizada como controle positivo na avaliação de novos fármacos que possam apresentar atividade hepatoprotetora. (SANTOS, 2010)

Além disso, a silimarina é constituída de ácidos graxos essenciais o que pode contribuir para sua atividade antiinflamatório. Outro importante produto é a silibina – componente com maior grau de atividade biológica – que além de ser relatada em inúmeros trabalhos com atividade hepatoprotetor, também apresenta ação quimiopreventiva para câncer *in vitro* e *in vivo*. (SANTOS, 2010)

Além da silibina, tem-se observado em avaliações *in vitro*, que dois diastereoisômeros presentes na silimarina, a isosilibina A e isosilibina B, também apresentam atividade antineoplásica. (SANTOS, 2010)

Outros importantes papéis da silimarina estão relacionados às atividades de estabilização de membrana, antiperoxidação lipídica, antioxidante, hepatoregeneradora, imunomodulatória, antifibrótica, hipocolesterolêmico e cardioprotetor. A silimarina e a silibina são principalmente utilizadas na prevenção e tratamento de várias doenças hepáticas, e atuam como protetores contra uma série de hepatotoxinas. Em modelos animais, têm mostrado proteção contra lesões hepáticas induzidas por toxinas como tetracloreto de carbono, galactosamina, tioacetamida, álcool, paracetamol, benzopireno, tálio, endotoxinas bacterianas, etc. (SANTOS, 2010)

Esta citoproteção, que atua em vários mecanismos, ainda não é totalmente compreendida. No entanto, vários estudos têm mostrado que a silimarina e a silibina atuam na estabilização da membrana, antiperoxidação lipídica e, principalmente, como poderosos antioxidantes capazes de sequestrar radicais livres e espécies reativas de oxigênio, resultando em melhora na maquinaria celular e aumentando o potencial antioxidante das células. (BORGES, 2015)

Bannwart (2009) descreveu sobre os efeitos anti-inflamatórios da silimarina nas infecções do fígado, demonstrando que estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que silibina e silimarina protegem o fígado de estresse oxidativo e do aumento de processos inflamatórios, especialmente dirigidos por espécies reativas de oxigênio (ERO) e citocinas. Suas pesquisas, sugerem que a silibina protege as membranas das células hepáticas contra agentes tóxicos, melhorando sua função, tanto em animais como em humanos. Está claro que o mecanismo de ação citoprotetora da silibina ocorre por inibição da peroxidação lipídica, uma vez que ela exerce ação estabilizadora na membrana celular, prevenindo ou inibindo a via da 5-lipoxigenase. Essa inibição protege contra a toxicidade hepática, causada por uma grande variedade de agentes como radicais livres, tetracloreto de carbono, tolueno ou xileno.

Santos (2010) pesquisou a ação da silimarina em inibir a produção de óxido nítrico e a expressão da enzima óxido nítrico sintase induzível em macrófagos peritoneais de camundongos estimulados com lipo-polissacarídeo (LPS). Esses efeitos foram atribuídos à ação inibidora da silimarina sobre a atividade do fator de transcrição nuclear NF- κ B, que regula vários genes envolvidos na resposta imune e na reação inflamatória. A concentração utilizada desse flavonoide no experimento foi 100 vezes menor que a concentração do salicilato, que também bloqueia NF- κ B, sugerindo que a silimarina em doses substancialmente livres de efeitos tóxicos. A inibição da atividade de NF- κ B em células de hepatoma (HepG2) estimuladas com LPS foi obtida pelo emprego de silimarina na concentração de 25 μ M. Essas mesmas células apresentaram uma significativa inibição desse fator de transcrição quando tratadas com silibinina, o componente mais ativo da silimarina, nas concentrações de 12,5 e 25 μ M.

Em modelo experimental de inflamação aguda, a administração oral de silimarina reduziu o abscesso de coxim plantar de ratos, além de inibir o acúmulo de leucócitos no infiltrado inflamatório peritoneal após inoculação de carragenina, diminuindo principalmente o número de neutrófilos, demonstrando que exerce importante ação anti-inflamatória *in vivo*. Flavonoides em células humanas ainda são escassos, não havendo relatos desse efeito sobre a atividade de monócitos humanos. Anteriormente, Santos (2010) avaliou o papel da silibinina sobre o metabolismo oxidativo de monócitos humanos, demonstrando que esse flavonoide exerce efeito antioxidante, inibindo, de maneira dose-dependente, a liberação de peróxido de hidrogênio por monócitos estimulados com Procriação Medicamente Assistida (PMA).

Assis-Junior (2014) desenvolveu estudos sobre metástase do câncer colo retal no fígado, apontando a eficácia da ação regeneradora do fígado pela silimarina, atribuindo essa ação a ação nuclear e nucleolar dessa droga, que induz o aumento da síntese de RNA ribossomal e da síntese de proteínas do fígado.

Enquanto isso, Lemos-Junior e Lemos (2012) afirmaram que embora estudos experimentais demonstrem há mais de 40 anos benefícios do uso da silimarina em hepatopatias diversas, não encontramos evidências desses benefícios nas hepatopatias cuja evolução pode ser fatal, como na doença hepática alcoólica e nas hepatopatias virais B e C. Poderíamos indicar o uso da silimarina como coadjuvante no tratamento das hepatopatias não evolutivas cujo agente causal possa ser totalmente removido.

Frías et al. (2013), ao estudarem a ação da silimarina no tratamento das doenças hepáticas em crianças em um hospital da cidade do México, demonstram a ação da mesma, na recuperação das células pancreáticas, demonstrando a regeneração das mesmas.

Pesquisas desenvolvidas por Bogdan-Allemann e Baumann (2008) sobre antioxidantes e formulações para cuidados da pele, apontam que a silimarina é um bioflavanoide extraído da fruta de *S. marianum* muito utilizado por suas propriedades antialérgicas e estimulante do sistema circulatório. Bastante indicada no tratamento dos distúrbios hepáticos e no combate a hepatotoxicidade causada pelos radicais livres (peroxidação lipídica). Por sua natureza fenólica, a silimarina e seu isômero, a silibinina, são antioxidantes capazes de reagir com numerosos radicais livres, incluindo radicais hidroxila, formando compostos mais estáveis e menos reativos. Estudos in vivo mostraram os efeitos fotoprotetores da aplicação tópica da silibinina antes ou logo após a irradiação de UV. Deste modo, existe evidência razoável para incluir sua combinação em protetores solares.

Di Pierro (2008) salienta as propriedades do cardo mariano afirmando que o extrato de *S. marianum* tem-se revelado muito útil em inúmeras disfunções, incluindo hepatite viral aguda e crônica, hepatite e cirrose induzida por toxinas, drogas ou álcool. O ingrediente ativo da silimarina é um conjunto de flavanolignanas (silicristina, silibina, isosilibina e silidianina em suas diversas diastereoisomers). Estes são produtos resultantes do acoplamento oxidativo do álcool coniferílico (um bloco de construção fundamental de lignano, lignina) e taxifolin, um flavanol.

Guarino et al. (2015) e Di Pierro et al. (2013) desenvolveram estudos concomitantes sobre a ação da berberina sobre o diabetes tipo 2. *Berberis aristata*, a qual produz a berberina, é uma planta medicinal comumente usada na medicina tradicional chinesa e avaliada por sua ação hipoglicemiante e baixar o colesterol, apontam como seu principal mecanismo de ação a redução do aumento da expressão do receptor de LDL no fígado, usando um mecanismo de translação que estabiliza o l'mRNA, e a sua atividade de insulina é devido a uma ação direta sobre a quinase de proteína AMP-ativada (AMPK) em tecido adiposo e muscular. Para sua pobre biodisponibilidade oral, a berberina, foi associada em um preparado em silimarina que, além de ter biodisponibilidade oral, apresenta nível de segurança elevado.

Beltrán et al. (2005) desenvolveram estudos sobre as plantas utilizadas pelos praticantes da medicina tradicional durante centenas de anos para o tratamento de

desordens do fígado. Estes tratamentos incluem hepatite viral aguda, hepatite viral crônica, colelitíase crônica e doença hepática alcoólica. Há consideráveis evidências científicas que agentes fitogênicos de chás podem ter benefícios significativos na disfunção e doenças do curso fígado. Algumas plantas mais estudadas em doenças do fígado são *S. marianum* (cardo-mariano) *Rosmarinus officinalis* (alecrim) e *Synara scolymus* (alcachofra), além de *Glycyrrhiza glabra* (alcaçuz).

A silimarina promove proteção contra vários danos no fígado, mostrados em modelos experimentais com paracetamol, overdose de ferro e intoxicações com fungos. Clinicamente, tem sido sugerido que ela tem efeito hepatoprotetor em diversas formas de hepatite tóxica, esteatose hepática, cirrose, hepatite. (BELTRÁN et al., 2005)

A silimarina e a silibinina têm estado em destaque devido às suas múltiplas atividades benéficas que não estão diretamente relacionadas com a sua atividade hepatoprotetora e antioxidante, sobretudo comportamento hipocolesterolêmico, cardioprotetor, neuroprotetor, anti-inflamatório e antifibrótico. Também demonstraram ser auxiliar no tratamento de problemas no pâncreas, equilíbrio glicêmico e atenuar danos causados por agentes químicos e radiação UVB. (BORGES, 2015; FRÍAS et al., 2013)

Nabavi et al. (2012) estudaram a ação benéfica de silimarina através de seu efeito antioxidante nos tecidos cardíacos de ratos expostos ao fluoreto de sódio. Seus estudos tomaram por base relatórios recentes que determinaram a ação mitigadoras de ervas antioxidantes em algumas falhas cardíacas causadas por radicais livres e outras espécies reativas. Espécies reativas de oxigênio tem um papel importante em falhas cardíacas. Sabendo-se que espécies reativas de oxigênio desempenham um papel crucial na cardiotoxicidade induzida pelo fluoreto e estresse oxidativo, foram realizados estudos da ação cardioprotetor de antioxidantes contra a toxicidade induzida por flúor nos tecidos cardíacos. Os autores relataram que os antioxidantes naturais como os contidos na silimarina atenuou as lesões oxidativas de flúor nos tecidos cardíacos do rato.

Um estudo sobre o tratamento de hepatopatias equinas com silimarina, observou-se que a silimarina é anexada aos receptores de membrana do hepatócito e compete com substâncias tóxicas, produzindo efeito estabilizador de membrana. Também estimula a regeneração da glutathiona reduzida (GSH), considerado uma das biomoléculas mais importantes na proteção da célula contra o estresse oxidativo e

ainda estimula o metabolismo celular hepático, ativando a síntese proteica, aumentando a replicação do DNA e processos mitóticos. (AUDISIO et al., 1999)

Com base nesses relatos, pode-se observar a importância da silimarina, composto ativo principal de *S. marianum* frente à diversas patologias. Isso ilustra o potencial terapêutico dessa espécie vegetal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura compilada neste estudo apresentou dados significativos acerca da utilização dos compostos produzidos por *S. marianum* no tratamento de doenças hepáticas, cardiológicas, diabetes tipo 2, pâncreas e tratamentos da pele. A literatura também mostrou a importância do tratamento das infecções hepáticas com silimarina para a recuperação do tecido hepático.

O tratamento para as diferentes afecções varia conforme a etiologia da patologia e das áreas afetadas. Deste modo, a utilização da silimarina em conjunto com outros princípios fármacos, demonstraram obter melhores resultados, caso fossem administrados individualmente.

Portanto, pode-se afirmar que a maioria dos autores referenciados neste estudo concordam sobre a eficácia da silimarina no tratamento de várias patologias, algumas ainda em fase experimental, mas que os resultados apontam a necessidade de mais pesquisas experimentais a fim de corroborarem com as existentes, no sentido de chegar-se a um senso comum, na aplicação da mesma, apontando ainda a necessidade de diagnóstico precoce para estabelecimento da etiologia e posterior tratamento para cada caso.

REFERÊNCIAS

AUDISIO, S.N.; AUDISIO, S.A.; MARIA, A.E.; TOSO, R.; TORIBIO, M.; MERLASSINO, J.; FRANCES, O.; VERNA, E.C. **Tratamiento de hepatopatis equinas con silimarina**. *Ciencia Veterinaria*, p. 85-91, 1999

ASSIS-JUNIOR, E. M. **Efeito Protetor da Silimarina sobre a Esteato-Hepatite não Alcoólica Experimental Induzida por Irinotecano**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Fortaleza, 2014.

BANNWART, C.F. **Avaliação do efeito antiinflamatório da silymarina sobre monócitos de sangues periférico de indivíduos saudáveis infectados in vitro com cepa virulenta de *Paracoccidioides brasilienses***. 54 f. Tese (Doutorado) –

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Instituto de Biociências de Botucatu, 2009.

BELTRÁN, M.L.M.; RUIZ, L.H.; VELÁZQUEZ, A.L.L.; CERDA, A.P. **Fitoterapia molecular como parte de la medicina alternativa complementaria en las enfermedades del hígado**. Investigación em Salud, v. II, n. 1, p. 64-70, 2005.

BOGDAN-ALLEMANN, I.; BAUMANN L.S. **Antioxidants used in skin care formulations**. Skin Therapy Lett., v.13, n.7, p.5-9, 2008.

BORGES, F.F.V. **Atividades antimutagênica, antigenotóxica e anticitotóxica de *Silybum marianum* (L.) Gaertn e sua influência na expressão de genes de resposta a danos no DNA**. 123 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás. Instituto de Ciências Biológicas, 2015.

DI PIERRO, F. **La silimarina micronizzata nel trattamento dell'ipogalattia**. Rivista Italiana La Care in Perinatologia, v.2, n.2, p. 13-17, 2008.

DI PIERRO, F., PUTIGNANO, P.; VILLANOVA, N.; MONTESI, L.; MOSCATIELLO, S.; MARCHESINI, G. **Preliminary study about the possible glyceic clinical advantage in using a fixed combination of *Berberis aristata* and *Silybum marianum* standardized extracts versus only *Berberis aristata* in patients with type 2 diabetes**. Clin. Pharmacol.; v.5, p.167-174, 2013.

FRÍAS, R.V.; GARCÍA, J.G.R.; LAISEQUILLA, C.F.V.; REYES, M.A.; CÓRDOBA, A.R. **Silimarina, ácido alfa-lipoico y selênio metionina en el tratamiento de hígado graso: revisión sistemática de lá literatura**. Anales Medicos, v.58, n.1, p.37-46, 2013.

GUARINO, G.; DELLA CORTE, T.; SOFIA, M.; CARBONE, L.; MARINO, G.; MARTEDI, E.; GENTILE, S. **Effetti metabolici dell'associazione berberina-silimarina vs placebo in diabetici tipo 2 obesi, ipercolesterolemici**. Il Giornale di AMD, v.18, p.188-191, 2015.

LEMOS-JUNIOR, H.P.; LEMOS. A.L A. **Silimarina**. Diagn. Tratamento, v.17, n.1, p.18-20, 2012.

NABAVI, S.M.; NABAVI, S.F.; MOGHADDAM, A.H.; SETZER, W.N.; MIRZAEI, M. **Effect of silymarin on sodium fluoride-induced toxicity and oxidative stress in rat cardiac tissues**. An. Acad. Bras. Cienc., v.84, n.4, p.1121-1126, 2012.

SANTOS, H.A.M. **Efeitos da silimarina na fase aguda da infecção experimental pelo *Schistosoma mansoni***. 90 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio de Janeiro. Centro de Ciências da Saúde, 2010.