

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO  
NÚCLEO DE SAÚDE  
CURSO DE NUTRIÇÃO

LUPÉRCIA LUCAS DE SENA LIMA

**USO DO HEPATOPROTETOR SILIMARINA NA  
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO  
ALCOÓLICA.**

RECIFE-PE

NOVEMBRO, 2021

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO  
NÚCLEO DE SAÚDE  
CURSO DE NUTRIÇÃO

LUPÉRCIA LUCAS DE SENA LIMA

**USO DO HEPATOPROTETOR SILIMARINA NA  
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO  
ALCOÓLICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso,  
apresentado para conclusão do  
curso de Nutrição do Centro  
Universitário Brasileiro. Professor:  
Emerson Rogério Costa Santiago

RECIFE-PE  
NOVEMBRO, 2021

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

L732u Lima, Lupécia Lucas de Sena  
O uso do hepatoprotetor silimarina na doença hepática gordurosa não  
alcoólica / Lupécia Lucas de Sena Lima. - Recife: O Autor, 2021.  
29 p.

Orientador(a): Me. Emerson Rogério Costa Santiago.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário  
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Nutrição, 2021.

Inclui Referências.

1. Esteatose hepática. 2. Silimarina. 3. Triglicédeos. 4. Resistência  
à insulina. I. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 612.39

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por tudo que tem feito por mim nestes 4 anos de graduação.

Ah Deus, só tu me sondas e me conheces tão bem, só Tu Senhor soubestes os sonhos que plantastes no meu coração, quando achei que eu nada poderia. Eu vivi o teu sobrenatural, quando coisas me faziam desanimar, desistir, e delas tu todas sabes.

Seu infinito amor e misericórdia sempre me alcançaram, me capacitando, fortalecendo e me enchendo de sabedoria quando eu pensei muitas vezes em desistir. Te amo Deus, obrigada por tudo!

Ao meu professor orientador e amigo Emerson, pela dedicação, você me faz acreditar que esse sonho é possível.

Eu sei que te aperreei um bocado, você com seu critério e tão detalhista que às vezes me dava vontade de chorar, teve dias que te odiei, mas hoje te entendo, e te amo, um trabalho de conclusão de curso é um filho, que tem que ser cuidado.

Agradeço a meu pai (*in memoriam*) e minha amada mãe, que me fizeram uma mulher forte, onde muitas vezes engoli o choro e segui em frente, e hoje me orgulho de ser referência de sua resiliência! mãe se não fosse a senhora não sei o que seria de mim, você se sacrificou financeiramente para eu está onde estou, me incentivando esses anos não sei como teria conseguido, e o meu irmão Fabiano sempre me estimulando a evoluir, agradeço a alguns amigos queridos e especiais, meus vizinhos ( Karla e Max) Andrea e amigos do meu trabalho, não posso esquecer do lado negro da força, um grupo de amigas quase filhas que me acompanhou nesses anos de graduação (onde rimos, choramos, brigamos, fizemos as pazes e seguimos até hoje firmes e fortes!), minhas comadres, minha nora Ericka, e um agradecimento todo especial a Marcela, que nos 48 min do 2º tempo, disse: bora!! Aqui ninguém solta a mão de ninguém, vem que eu te ajudo! Te amo Mah.

E o motivo principal de tudo, meu Felipe. Eu dedico esse trabalho a você meu filho, que é meu presente de Deus, você sempre ajudando, me incentivando me fazendo acreditar que eu era capaz, quando algumas vezes eu quis desistir. No dia que você nasceu, seu avô me disse: está no seu colo um homem que vai lhe amar e defender para o resto da vida, e depois dele, você nunca se sentirá só. Lembro que em plena pandemia você me mandou um estímulo que jamais vou esquecer que dizia:

Aquele que nos chamou para essa missão nos sustentará até o final!

Não desista!

Se não houver ventos, reme!

Obrigada por tudo!

Te amo infinito!

É Ele quem muda o tempo e as estações, remove reis e estabelece reis, dá sabedoria aos sábios e entendimento aos inteligentes, Ele revela o profundo e o escondido, conhece o que está em trevas, e com Ele mora a luz.

Daniel 2:21-23

Toda Honra e Glória a Ele.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>10</b>
2.1 Fígado e suas Funções	10
2.2 Doença hepática gordurosa não alcóolica	12
2.3 Hepatoprotetores	14
2.4 Silimarina ou Cardo Mariano	15
<b>3. METÓDOS</b>	<b>17</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>19</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>24</b>
<b>6. REFERÊNCIAS</b>	<b>25</b>

## **USO DO HEPATOPROTETOR SILIMARINA NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA.**

Lupércia Lucas de Sena Lima <sup>1</sup>

Emerson Rogério Costa Santiago <sup>2</sup>

**Resumo:** A esteatose hepática é um distúrbio caracterizado pelo acúmulo de gordura no interior dos hepatócitos (células funcionais do fígado). O objetivo desse estudo, é compreender o uso da silimarina como coadjuvante no tratamento da DHGNA. Este trabalho é uma revisão bibliográfica. Nas buscas foram encontrados 24 artigos onde apenas 4 foram selecionados para compor a revisão. Os estudos corroboraram as evidências, sobre a utilização da silimarina como hepatoprotetor e recurso terapêutico coadjuvante para melhora de pacientes com doença hepática gordurosa não alcóolica. Os dados encontrados apesar de escassos, ressaltam a eficácia e benefício da administração da silimarina no tratamento de DHGNA, ainda mais quando relacionado a mudanças no estilo de vida. Apesar de se mostrarem favoráveis, os dados obtidos não se mostram suficientes para aplicação clínica da silimarina em pacientes com DHGNA, o que torna imprescindível a realização de novas pesquisas para obter-se resultados mais sólidos.

**Palavras-chaves:** Esteatose hepática. Fígado gorduroso. Resistência à insulina. Silimarina. Triglicerídeo.

<sup>1</sup> Graduanda em Nutrição. Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. E-mail: lupercialimantc@hotmail.com

<sup>2</sup> Mestre Docente em Nutrição. Centro Universitário Brasileiro -UNIBRA. E-mail: emersoncostasantiago@gmail.com

## 1. INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão de aproximadamente, 1,4 kg, sendo considerado o segundo maior órgão depois da pele humana. Ele está localizado abaixo do diafragma, e sua maior parte do lado direito do corpo. Uma cápsula de tecido conectivo recobre o fígado, sendo por sua vez, recoberta pelo peritônio, que é uma túnica serosa que recobre a maior parte das vísceras, microscopicamente, o fígado é formado por diversos componentes, dentre eles os hepatócitos, que são células funcionais importantes do fígado que realizam funções endócrinas, metabólicas e secretoras. O fígado desempenha outras funções vitais. Além da secreção da bile e sais biliares, fagocitose de bactérias, gliconeogênese, síntese da ureia armazenamento de vitaminas, excreção de bilirrubina, processamento de fármacos e hormônios, metabolismo proteico, de carboidratos e lipídeos, ativação de vitamina D (TORTORA & DERRIKSON, 2017).

Um dos problemas mais comuns no fígado é a da esteatose hepática gordurosa não alcóolica, ela está relacionada a distúrbios metabólicos como a: resistência à insulina que é um distúrbio no metabolismo do hormônio insulina, e de ácidos graxos, fazendo com que haja um excesso de circulação de gorduras na hemolinfa, e como consequência um aumento de gordura no fígado. Esta disfunção inclui-se: o pré-diabetes, o diabetes, hipertensão, hipotireoidismo, sobrepeso, e a obesidade, havendo outras causas de EH, que são o aumento em excesso de medicamentos, hepatites e desordens genéticas, que podem causar um desequilíbrio entre a captação e produção hepática de ácidos graxos, como também a sua utilização e transporte (CUPPARI, 2014).

Destaca-se a resistência insulínica como condição inicial para o acúmulo de ácidos graxos no hepatócito, uma vez que, aumentando excessivamente o aporte de ácidos graxos a esse órgão, o fígado se torna vulnerável, levando à lesão hepatocelular, inflamação e fibrose (LIEBER, 2000).



A Sociedade Brasileira de Hepatologia define da seguinte forma: “a esteatose hepática não alcoólica gordurosa é uma doença cada vez mais conhecida em toda a população, podendo ser chamada de esteatose hepática ou fígado gorduroso. A esteatose pode ser classificada segundo o tipo morfológico nos hepatócitos em macro vesicular, micro vesicular e mista ou de acordo com a localização no órgão podendo ser focal ou difusa. Quando esse acúmulo ultrapassa 10% se tem o elevado aumento do abdômen, podemos chamar de esteatose grau1, podendo permanecer por anos estável, sem algumas intercorrências, podendo ter o agravamento ou o aumento da lesão, podendo evoluir para esteato- hepatite, nesse estágio está associada a inflamação e morte da célula, cicatrização, podendo progredir ao longo do tempo para cirrose ou hepato- carcinoma.” (SBH, 2020).

Estima-se que cerca de 20% a 30% da população adulta, tenha alguma comorbidade da esteatose hepática (EH) e dessa quantidade, 1,5% desenvolvem um quadro mais grave de lesão no fígado (DA PONTE *et al*, 2020).

Exames bioquímicos, de imagem e testes que podem identificar como está a função hepática que são as: amino transferase sérica, alanina amino transferase e gama glutamiltransferase (AST, GGT, ALT) fosfatase alcalina, ureia e albumina. O tratamento dessas lesões deve ser iniciado o mais rápido possível, para evitar lesões maiores (GOMES *et al.*, 2020 e MARTELLI, 2010).

Uma das possibilidades do tratamento da DHGNA, é baseado na vertente não farmacologia que tem finalidade de prevenir e reduzir progressivamente a doença, juntamente com mudanças de hábitos nutricionais e no estilo de vida. Recomenda-se a prática de exercícios físicos de 20 minutos diários, para melhor perda ponderal (SBH, 2020).

Diversas pesquisas têm demonstrado que a prática regular de atividade física promove efeitos na diminuição da resistência à insulina, e nos níveis de LDL (low density lipoprotein) TG (triglicerídeos) e aumento de HDL (high density lipoprotein). (FERREIRA, 2011).

Com o processo da industrialização houve, as mudanças no padrão nutricional da população, causando um aumento das doenças crônicas não

transmissíveis devido à fatores sociais, políticos e demográficos, e esses índices reforçam a prevalência de doenças no fígado, pois assegura-se que o desenvolvimento da EH, está ligado ao histórico de alimentação inadequada, com hábitos alimentares não saudáveis e falta de atividades físicas (CUPPARI, 2014).

Conseqüentemente a decomposição de ácidos graxos, que é em sua maioria de triglicérides, causaram um desequilíbrio na síntese e degradação dele, aumentando o conteúdo intracelular. Num fígado normalmente são encontrados: 5% de lipídios, 8% de colesterol 14% de triglicerídeos, 14% de ácidos graxos livres e 64% fosfolipídios (PINTO *et al.*, 2012).

O tratamento inicial da EH é baseado em mudança de estilo de vida, incluindo uma alimentação saudável, com a prática de exercícios físicos, associados a um plano alimentar individualizado, seguindo estratégias nutricionais, como: o controle de carboidratos refinados, ingestão de fibras em quantidades adequadas, incluindo (frutas, legumes, vegetais folhosos e cereais integrais). A dieta deve conter ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados em quantidades adequadas e a utilização de fito químicos, antioxidantes, *lactobacilos* e ômega 3 (SBH, 2020).

De acordo com Pinto, a prática de atividade física melhora os indicadores metabólicos como: triglicérides, aumentando o HDL, diminuindo os níveis pressóricos e LDL, ajudando no controle de peso, melhorando a resistência insulínica, que é uma das causas do desenvolvimento da esteatose hepática, mostrando que indivíduos fisicamente ativos apresentam menor prevalência de esteatose hepática independentemente dos valores de composição corporal e perfil lipídico. Concluindo que a atividade física apresenta papel protetor interferindo no desenvolvimento da esteatose hepática (PINTO *et al.*,2012).

Diante desse trabalho que se trata de uma revisão de literatura sobre o uso da silimarina como coadjuvante no tratamento da esteatose hepática, o seu uso mostrou-se positivo em alguns estudos, reduzindo alguns marcadores bioquímicos, diminuindo EROS, melhorando a estabilização de membrana, diminuindo a gordura do fígado, aumentando a glutadiona, impedindo a

peroxidação lipídica e agindo também na síntese de RNA. Porém precisando de mais estudos, pois alguns se mostram promissores, mas ainda escassos.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 O FÍGADO E SUAS FUNÇÕES**

O fígado é o segundo maior órgão do corpo humano que pratica atividade exócrina e endócrina, seu peso é de aproximadamente 1,4kg a 1,5 kg, sua coloração é marrom avermelhado e tem cerca de 20cm, apresenta também grande capacidade de regeneração. Ele é capaz de recuperar seu tamanho e volume normal rapidamente após perda do tecido hepático, é subdividido em lóbulos: direito, esquerdo, caudado e quadrado (SCHINONI, 2008).

Exerce cerca de mais de 500 funções, dentre elas: emulsificação de gorduras, conversão de amônia em ureia, metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, detoxificação de fármacos, inativação de hormônios tireoidianos e esteroides, remoção de bilirrubina, armazenamento de vitaminas (A, D, E, K), minerais ferro e cobre, ativação e vitamina D. O seu suprimento sanguíneo é feito por duas vias: veia porta, e artéria hepática, recebe cerca de 1,5 litros de sangue por minuto, os hepatócitos que são células funcionais, são responsáveis, pela metabolização de substratos presentes no sangue, tanto nocivos quanto benéficos. (TORTORA & DERRIKSON, 2017).

De acordo com Cuppari (2014), o fígado também usa as gorduras para sintetizar lipoproteínas como o: high density lipoprotein, low density lipoprotein e very low density lipoprotein (HDL, LDL e VLDL), que são as moléculas responsáveis pelo transporte de colesterol pelo sangue. Durante a digestão a maior parte dos triglicerídeos é transformada em ácidos graxos, que ao passarem pelas células epiteliais intestinais são novamente sintetizadas, os mecanismos da patogenia seriam as alterações na oxidação das gorduras no fígado ou redução na exportação de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).A esteatose hepática, está correlacionada com a superprodução de

glicose , VLDL , proteína C reativa (PCR) ,infiltração de gordura, inflamação dos hepatócitos que ficam sensibilizados pela ação dos radicais livres, que são capazes de induzir ao estresse oxidativo no parênquima hepático , causando lesão tecidual (CUPPARI, 2014).

A insulina é um hormônio anabólico, sendo o principal regulador do metabolismo da glicose, sendo produzido pelo pâncreas, que exerce função endócrina e exócrina, produzindo ainda o suco pancreático que em quantidades necessárias quebram carboidratos lipídeos e proteínas. O fígado e o tecido muscular esquelético são os principais tecidos que regulam o metabolismo da glicose (MONTENEGRO *et al.*, 2016).

A bile é uma substância composta por sais, os quais atuam como emulsificantes, fazendo com que grandes partículas de gordura sejam reduzidas a partículas menores, que serão atacadas pelas lipases presentes no suco pancreático, resultando em pequenos glóbulos de lipídeos para que sejam absorvidos (BARRET *et al.*, 2014).

O glicogênio é um polissacarídeo responsável por armazenar milhares de unidade de glicose no fígado e nas células musculares, é responsável por fornecer energia durante a realização do trabalho muscular, os carboidratos ingeridos são transformados em moléculas de glicose, que é a principal fonte de energia das células (CHAMPE *et al.*, 2006).

Segundo Cuppari (2014), o fígado e o músculo esquelético constituem os principais locais de estoque de glicogênio. Quando a glicemia está elevada, o fígado sintetiza glicogênio. Quando a glicemia cai, o fígado utiliza o glicogênio armazenado para sintetizar glicose (glicogenólise), atuando para manter os níveis glicêmicos relativamente constantes, para a gliconeogênese (produção de glicose pela conversão de aminoácidos, lipídios ou carboidratos simples).

A síntese do glicogênio, ou glicogênese, acontece mediante a ação da regulação da insulina. A insulina é um hormônio polipeptídico, produzido pelas células beta das ilhotas de Langherans, é um dos mais importantes hormônios que coordenam a utilização de combustíveis pelos tecidos, já o glucagon é secretado pelas células alfa das ilhotas de Langherans, age na manutenção da glicose sanguínea (CUPPARI, 2014)

A ação da insulina e do glucagon ocorre com o intuito de manter a homeostase da glicose na corrente sanguínea, no entanto, eles possuem ação antagônica. A insulina atua estimulando a utilização da glicose e o seu armazenamento no fígado e músculos (síntese do glicogênio). Já o glucagon estimula a glicogenólise, a transformação do glicogênio em glicose e sua liberação na corrente sanguínea. (CHAMPE *et al.*, 2006).

As doenças mais comuns que atingem o fígado são as hepatites A, B e C, a esteatose hepática (ou gordura no fígado), a hepatopatia alcoólica, o câncer no fígado e a cirrose. Outros exemplos menos frequentes são as doenças que atingem as vias biliares intra-hepáticas e a cirrose biliar primária. (SANTOS, 2010).

## **2.2 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

Doença hepática gordurosa não alcoólica, é uma síndrome clínica patológica caracterizada pelo acúmulo de lipídios no citoplasma dos hepatócitos, em paciente com consumo excessivo de carboidratos refinados e gorduras trans. Estando associada com as desordens metabólicas, incluindo obesidade central, desequilíbrio no metabolismo da insulina, dislipidemia, hiperglicemia, síndrome metabólica e hipertensão. Está relacionada com a superprodução de glicose, VLDL, Proteína C reativa (PCR), fatores de coagulação, acúmulo de gordura intra-abdominal. (CUPPARI, 2014).

A esteatose hepática classifica-se em estágios desde esteatose simples onde há um excesso de gordura que é o estágio (1), a esteato-hepatite , (NASH- *nonalcoholic steatohepatitis*) que é caracterizado por inflamação e gordura, e degeneração e inflamação dos hepatócitos, que é o estágio (2), a cirrose onde o fígado tentando se recuperar forma um acúmulo de tecido conjuntivo que é o estágio (3), onde existem: gordura, inflamação e fibrose que causam alterações no órgão e nos vasos sanguíneos ao seu redor, causando disfunção hepática. Conseqüentemente o fígado tenta se recuperar aumentando a quantidade de tecido conjuntivo, contribuindo para haver isquemia hepatocitária (causando disfunção hepatocelular) e hipertensão portal, onde as células do fígado perdem sua função, caracterizada pela formação de nódulos e tecido fibrótico, que dificultam o trabalho do fígado, e

consequentemente hepatocarcinomas, que é o último estágio da doença. (DE MELO PORTELA *et al.*, 2013).

A esteatose é classificada histologicamente como leve quando atinge 5% até 33% do parênquima hepático, moderada de 34% a 66%, e a grave acima de 66%. Envolve o acúmulo de ácidos graxos livres (AGL) e triglicerídeos como uma alteração inicial, e tem sido designada pelo menos na resistência insulínica e a obesidade. Essa disfunção hepática, que envolve enorme prejuízo no metabolismo da glicose, causa decomposição de gordura, e consequentemente estresse oxidativo, inflamação hepática, disfunção mitocondrial, que causa acúmulo de radicais livres, citocinas pró-inflamatórias, fibrose, resistência insulínica, lesão nos hepatócitos (CUPPARI,2014).

A primeira medida terapêutica deve ter como objetivo mudar o estilo de vida, e a recomendação inicial deve incluir dieta e exercício físico regular. Em pacientes sedentários com DHGNA, a atividade física variada mostrou reduzir a esteatose hepática independente da perda de peso. Alguns estudos relacionam a perda ponderal e uma diminuição significativa da esteatose, quanto aos hábitos alimentares incluem -se a redução de carboidratos refinados, diminuição de gorduras trans e aumento de fibras solúveis e insolúveis e alimentos ricos em antioxidantes, ômega 3 e prebióticos e probióticos, que são capazes de diminuir o estresse oxidativo (SOLER *et al.*, 2008).

De acordo com Nogueira *et al.*, (2011), o uso de alimentos com potencial antioxidante, são capazes de interceptar os radicais livres, impedindo o ataque sobre os lipídeos, e os aminoácidos das proteínas, evitando a formação de lesões e perda da integridade celular”. Os antioxidantes obtidos da dieta, tais como as vitaminas C, E e A (beta caroteno) os flavonoides, carotenoides, polifenóis, quercetinas e catequinas são extremamente importantes na interceptação dos radicais livres, consideradas excelentes antioxidantes, por sua eficiência.

Dados epidemiológicos afirmam que a esteatose hepática é mais comum em pessoas com resistência à insulina, diabetes tipo 2 e dislipidemia, HAS, e obesidade central (que é um aumento de gordura no abdômen) que são fatores primários. Os fatores secundários de risco da EH são: medicamentos,

toxinas ambientais (produtos químicos) esteroides anabolizantes que causam inflamação ou fibrose devido ao estresse oxidativo, gerando espécies reativas de oxigênio e peroxidação lipídica (SBH,2020).

A esteatose hepática também está associada a outras doenças como hipotireoidismo, síndrome do ovário policístico, hepatite crônica C, hipogonadismo e deficiência de lipase ácida (PARISE, 2002).

### **2.3 HEPATOPROTETORES**

Os hepatoprotetores são alimentos e fármacos que tem a finalidade de proteger os hepatócitos, contra agentes tóxicos, agindo na estabilização deles, neutralizando radicais livres, e diminuindo a inflamação hepática (SILVA, 2015).

São medicamentos ou suplementos que protegem as células hepáticas contra agentes tóxicos, lipotrópicos com efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, anti-peroxidação lipídica, imunomodulador, antifibrótico, hipocolesterolêmico, neutralizando os radicais livres, contribuindo para a estabilização da membrana do hepatócito, e diminuição da inflamação hepática, formando uma barreira na absorção de substâncias tóxicas. (SANTOS, 2010).

Alimentos hepatoprotetores são substâncias que tem compostos bioativos: polifenóis e antocianinas, a clorofilina, compostos fenólicos, flavonoides, carotenoides, curcumina, betaína, colina, metionina, e vitamina B6, os quais têm a capacidade de proteger as células contra os efeitos dos radicais livres produzidos pelo organismo, espécies reativas de oxigênio (EROS). Esses alimentos têm a capacidade e podem favorecer o aumento da imunidade e a prevenir doenças. As vitaminas A, C e E, tendo a capacidade de inibir a oxidação celular esses alimentos são encontrados em: fibras, temperos, legumes, frutas, grãos e ômega3 (DE VASCONCELOS,2014).

Uma ação do antioxidante é mecanismo de proteção é o reparo das lesões causadas pelos radicais livres. Esse processo está relacionado com a remoção de danos da molécula de DNA e a reconstituição das membranas celulares danificadas adaptando o organismo em resposta a geração desses radicais com o aumento da síntese de enzimas antioxidantes (COSTA, 2010).

## 2.4 SILIMARINA OU CARDO MARIANO

*Silybum marianum* é uma planta herbácea pertencente à família das Asteraceae, a qual engloba as margaridas e cardos. A planta que é popularmente conhecida como cardo de leite ou cardo mariano, ganhou o nome devido sua principal característica, presença de folhas pontiagudas com veias brancas, o que de acordo com a lenda, elas carregariam o leite da Virgem Maria. apresenta flores de cores roxas exuberantes e uma grande quantidade de espinhos robusto (GONÇALVES, 2016).

De acordo com Borges (2015), a silimarina é uma mistura de flavonoides onde a silibinina é o principal componente (60/70%), silicristina (20%), silidianina (10%) e isosilibinina (5%), dentre essas substâncias, estão presentes no extrato flavonoides, quercetina e taxifolina e uma série de outros flavolignóides. A silimarina contém ácidos graxos essenciais, que contribuem para atividades anti-inflamatórias. Outro componente é também a silibina, que tem um grau de atividade biológica com ações quimio-preventivas e atividades antineoplásicas, suas sementes contém betaína, que apresenta comprovado efeito hepatoprotetor, e utilizada no controle positivo na avaliação de novos fármacos que apresentam atividade hepatoprotetora (SANTOS, 2010).

A planta medicinal *Silybum marianum*, é conhecida pelo seu efeito estimulante do fluxo biliar, e no tratamento distúrbios estomacais. É conhecida pela sua propriedade anti-hepatotóxica, agindo por meio do impedimento da peroxidação lipídica da membrana celular dos hepatócitos, protegendo, assim, a integridade e a função hepática de ocasionais substâncias tóxicas, protegendo o fígado de estresse oxidativo e do aumento de processos inflamatórios, por espécies reativas de oxigênio (ERO) e citocinas (BORGES, 2015).

A silimarina tem habilidade em regular a permeabilidade das membranas, aumentando a defesa contra xenobióticos e ação anti-inflamatória agindo sobre o receptor TNF-alfa, diminuindo a inflamação, aumentando a síntese proteica por estímulo da RNA-polimerase1, promovendo a regeneração hepática. Em estudo *in vitro*, observou-se que a silimarina e a silibina são antioxidantes que reagem com radicais livres (espécies reativas de oxigênio,



ERO) transformando em compostos mais estáveis, inibindo a peroxidação lipídica, aumentando a glutadiona total do fígado, que neutraliza os radicais livres que são responsáveis por causar danos oxidativos nas células do intestino. Outro efeito importante da silimarina é a capacidade de bloquear a ativação de NFkB (Fator Nuclear Kappa B), que reduz as citocinas inflamatórias e inibe a formação de leucotrienos, conferindo ação anti-inflamatória, esse efeito mostra redução de NFkB, de citocinas pró-inflamatórias e redução do acúmulo de triglicérides nos hepatócitos e aumento significativo de superóxido dismutase (AVELAR, 2019).

Entretanto Lemos-Junior *et al.* (2012), afirma 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 (LEMOS-JUNIOR *et al.*, 2012).

As recomendações de plantas medicinais só devem ser feitas por um profissional habilitado, observado dosagens e interações medicamentosas e toxicidade (MARQUES *et al.*, 2019).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram 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% deram-se por indicação médica. (BORGES, 2015). No Brasil, a fitoterapia é classificada como uma prática integrativa e complementar do Sistema Único de Saúde (LOMBARDO, 2021).

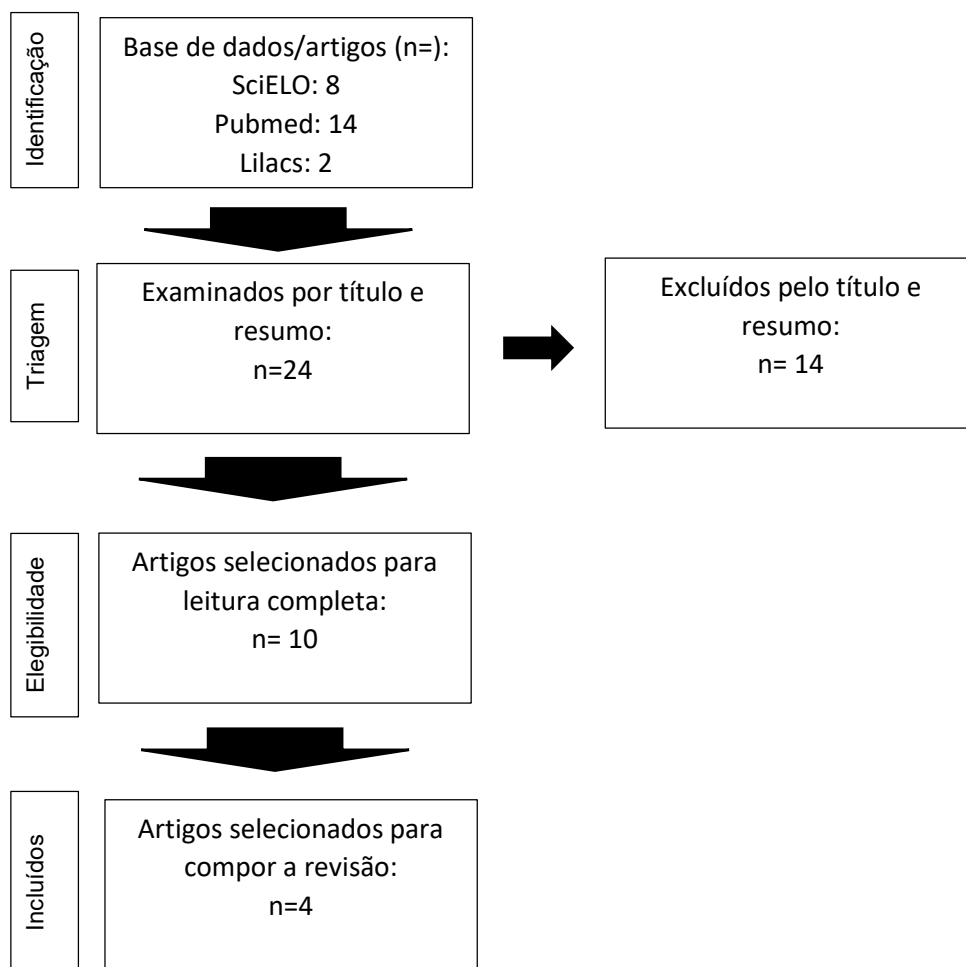
### **3. METODOLOGIA**

O presente estudo é caracterizado como uma revisão integrativa de cunho qualitativo. A busca foi realizada por meio de base de dados eletrônicas: National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os artigos selecionados estavam nos idiomas português, espanhol a partir do ano de 2010, excluindo todos que

não se encaixasse na temática desse estudo. Os descritores utilizados foram: greasy liver, silimarine, hepatic steatosis, triglyceride, insulin resistance.

Os critérios de inclusão foram artigos que se relacionaram com o tema proposto de forma randomizada, duplo cego e/ou ensaios clínicos envolvendo todo tratamento e prevenção da esteatose hepática gordurosa não alcoólica. Os critérios de exclusão foram artigos que não trataram especificamente do seu uso como coadjuvante no tratamento da esteatose, artigos de revisão.

A figura 1 representa o fluxograma do processo de seleção de artigos científicos incluídos nesta revisão.



**Figura 1:** Fluxograma do processo de seleção de artigos científicos incluídos nesta revisão

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira etapa de busca foram identificados 24 artigos, sendo que apenas 10 artigos atenderam aos critérios de inclusão, onde os outros 14 foram excluídos por não atenderem a temática do trabalho. Na segunda etapa com 10 artigos, foram excluídos 6 artigos que não abordavam a metodologia que se encaixassem nos critérios de inclusão. Foram utilizados apenas 4 artigos, que apresentaram relação com o tema proposto e metodologia dentro dos critérios de inclusão. Os artigos utilizados nesta revisão estão apresentados no Quadro1.

#### QUADRO 1- Artigos incluídos na pesquisa.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
<b>ALLER, et al, 2015</b>	Avaliar a eficácia da Silimarina e Vitamina E no tratamento da esteatose hepática.	Ensaio clínico randomizado, com amostra de 36 pacientes, divididos em dois grupos, com dosagem de 2x ao dia (540mg) um grupo tratado com Silimarina e Vitamina E (36mg), outro grupo tratado com placebo.	Ambos os grupos apresentaram diminuição nos níveis de GGT. O grupo tratado, apresentou diminuição significativa do AST e ALT.
<b>BORGES, 2015</b>	O objetivo deste foi desenvolver um levantamento acerca das pesquisas existentes sobre a espécie silimarina e seu potencial terapêutico.	Ensaio clínico com modelo pré-clínico e linfócitos, para a pesquisa de antigenotoxicidade, com diferentes concentrações de silimarina. Nos vários testes foram usadas diversas concentrações de	Os resultados obtidos demonstraram uma atividade antimutagênica, anticitotóxica e antigenotóxica, protegendo os danos ao DNA e aumento dos genes associados a mecanismos de quimioprevenção.

		silimarina. Teste do cometa (1.0; 2.5; 5.0 e 7.5 mg/ml) concentrações de silimarina. No procedimento Experimental Teste de micronúcleo (100, 200 e 300 mg/Kg) de silimarina. E nos procedimentos experimentais PCR Array (2.5, 5.0 e 7.5 mg/ml) de silimarina	
<b>SOLHI, et al, 2014.</b>	Avaliar a eficácia da Silimarina no tratamento da esteatose hepática.	Ensaio clínico em 64 pacientes, divididos aleatoriamente sendo ofertado 3 x ao dia de 70mg de silimarina extrato seco e ao outro grupo o placebo.	Apresentou redução significativa nos níveis séricos de enzimas hepáticas (AST e ALT) nos pacientes tratados.
<b>SORRENTINO, et al, 2015.</b>	Avaliar a eficácia das mudanças na dieta e estilo de vida, com auxílio de silimarina e vitamina E, em indivíduos com esteatose hepática.	Ensaio clínico randomizado, com amostra de 78 pacientes, divididos em dois grupos, um grupo tratado com Silimarina e 2x ao dia de 210 mg e 30UI Vitamina E, e ao outro grupo placebo.	Os resultados sugerem que a utilização da silimarina e vitamina E com adjunto da dieta com propriedades antioxidantes favorecem que os níveis de ALT, AST e $\gamma$ -GT mantenham-se dentro de sua normalidade.

Alguns estudos têm evidenciado o potencial do uso terapêutico da silimarina em pacientes portadores de doenças hepáticas. Ensaios clínicos demonstraram que a silimarina tem a capacidade de minimizar lesões hepáticas induzidas por drogas tendo, portanto, um efeito protetor (AVELAR, 2019).

Por ser considerado um hepatoprotetor a silimarina é um dos fitoterápicos mais utilizados como coadjuvante no tratamento de doenças hepáticas. Atualmente é uma erva medicinal estudada para auxílio do tratamento na DHGNA, por se mostrar segura, bem tolerada e com poucos efeitos adversos (AVELAR, 2019).

Também atua como um imunomodulador, devido à sua influência na redução da ativação e/ou indução do apoptose das células de Ito ou até mesmo aumentando a degradação dos depósitos de colágeno no parênquima hepático. Sendo também considerado um agente bloqueador de toxinas, pela sua capacidade de ligação com receptores presentes nas membranas dos hepatócitos inibindo a ligação de agentes nocivos nesses sítios (AVELAR, 2019).

Aller e seus colaboradores (2015), relatam que a silimarina tem capacidade de melhorar os indicadores bioquímicos em pacientes portadores de doenças hepáticas. Observou-se que os pacientes tratados com Silimarina-vitamina E, que fizeram adesão de dieta apresentaram uma melhora significativa dos níveis séricos de ALT, AST e GGT, como também dos parâmetros antropométricos. Para descartar que as mudanças nos indicadores bioquímicos foram ao efeito da dieta, pacientes que não apresentaram perda de peso corporal foram avaliados, observou-se que eles também apresentaram diminuição significativa nos níveis de GGT (ALLER *et al.*, 2015).

Corroborando os resultados encontrados por Aller e seus colaboradores, Solhi *et al.*, (2014), realizou um estudo com 64 indivíduos, divididos em grupo controle e grupo caso, onde os pacientes foram avaliados por antropometria e por seus indicadores bioquímicos hepáticos. Os resultados encontrados por Solhi evidenciaram que o grupo caso, após o uso de silimarina apresentou diminuição significativa dos níveis séricos de AST e ALT.

Além do efeito de redução de indicadores bioquímicos, a silimarina também apresenta atividades antimutagênicas. Borges (2015), em seu estudo observou que o extrato padronizado e obtido das sementes e folhas de *Silybum marianum* silimarina e seu composto bioativo silibinina, apresentaram atividades antimutagênicas pelo teste de Ames, o que reduziu o número de

mutações. Além disso, tiveram ação anticitotóxica e antigenotóxica, reduzindo a toxicidade na medula óssea e protegendo os danos ao DNA.

A silimarina também apresentou mudança nos níveis de genes associados a mecanismos de quimioprevenção, carcinogênese e danos ao DNA, promovendo um aumento significativo das expressões dos genes *PTEN* e *BCL2*, responsáveis pela supressão de tumores (BORGES, 2015).

Pesquisadores relacionam essa capacidade da silimarina à suas propriedades antioxidantes, que são capazes de reduzir espécies reativas de oxigênio (EROS), inibindo os danos celulares, devido ao aumento de enzimas como a glutatona redutase, glutatona peroxidase que têm funções antioxidantes, e de antioxidantes não enzimáticos, pela modulação de vias de transcrição gênica (AVELAR, 2019).

Segundo Avelar (2019), é importante ressaltar que é reduzido o número de estudos com metodologias rigorosas que consideram o uso de produtos bem caracterizados, avaliação em doenças hepáticas específicas, tamanho de amostras adequado, representatividade da população, tempo de intervenção adequado e realização de análises apropriadas. Fatores estes que, interferem diretamente nos resultados positivos e sólidos, o que limita conclusões sobre esse tema.

Pesquisadores como Sorrentino *et al.* (2015) têm considerado a mudança do estilo de vida e intervenção dietética e a prática de atividade física como estratégias com potencial de melhoria nos marcadores da função hepática para indivíduos com DHGNA.

Sorrentino *et al.* (2015), avaliou 78 indivíduos com síndrome metabólica e confirmação de esteatose hepática por ultrassom. Esses indivíduos foram tratados por 90 dias com regime padrão de dieta e exercícios. Um grupo de 43 sujeitos (Grupo A) recebeu também nutracêutico à base de silimarina-vitamina E como adjunto da dieta, e outros 35 indivíduos representaram o grupo controle (Grupo B). Foi observado que, o Grupo A apresentou uma redução significativa no seu IMC e na circunferência abdominal, além de apresentarem redução nos níveis de ALT e AST quando comparado ao grupo B.

O estudo de Sorrentino e seus colaboradores só confirmam que a intervenção no estilo de vida por si só pode não ser suficiente para atingir significativamente melhoras no estado nutricional e indicadores bioquímicos. Estudos recentes relatam que melhorias significativas são alcançadas somente após 6 meses de adesão a uma dieta mediterrânea juntamente com exercícios físicos regulares. Por tais razões, os resultados significativamente maiores que observamos no grupo tratado com silimarina podem representar uma abordagem mais integrada que pode alcançar melhores resultados clínicos em um período mais curto e motivar uma adesão sustentada ao novo estilo de vida (SORRENTINO *et al.*, 2015).

Apesar dos dados encontrados, observou-se que ainda são necessários mais dados disponíveis na literatura referente ao padrão de adesão do perfil de pacientes à mudança do estilo de vida e orientações nutricionais. Deve também ser considerado o crescente aumento de indivíduos portadores de DHGNA nos últimos anos, como problema de saúde pública mundial. Neste cenário novas estratégias coadjuvantes ao tratamento devem ser estudadas e avaliadas, como uma possibilidade para melhorar indicadores bioquímicos destes pacientes (AVELAR, 2019).

Deve-se considerar também à baixa qualidade dos estudos sobre o uso de silimarina, por isso ainda não há evidências científicas sólidas para a recomendação da silimarina como alternativa terapêutica para pacientes portadores de DHGNA.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os dados avaliados nesta revisão que, apesar de escassos, demonstraram que o uso da silimarina reduziu os níveis séricos de ALT e AST em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, com relevância clínica.

É evidente as propriedades anti-hepatotóxicas, antioxidantes e anti-inflamatórias da silimarina, agindo por meio do impedimento da peroxidação lipídica das membranas dos hepatócitos, protegendo o fígado do estresse oxidativo e do aumento de processos inflamatórios, por espécies reativas de oxigênio (ERO), aumentando a defesa contra xenobióticos, diminuindo a inflamação, aumentando a síntese proteica por estímulo da RNA-polimerase1, promovendo a regeneração hepática.

Embora os resultados observados apresentarem relevância clínica significativa, eles podem sinalizar uma possível estratégia terapêutica no controle e tratamento de DHGNA.

É imprescindível a necessidade da realização de novos estudos com desenhos metodológicos mais adequados, o que irá proporcionar evidências científicas mais consolidadas, podendo contribuir para uma maior segurança na indicação do uso de silimarina a serem prescritas por profissionais de saúde.



## 6. REFERÊNCIAS

AVELAR, C. R. **Efeito da silimarina sobre indicadores bioquímicos em pacientes portadores de doença hepática: revisão sistemática com metanálise.** 2019. 82 f. Dissertações de Mestrado – Universidade Federal da Bahia, Bahia, 2019.

BARRET, Kim E; BARMAN, Susan M; BOITANO, Scott; BROOKS, Heddwen L. Fisiologia médica de Ganong. 24ed. AMGH Editora LTDA: São Paulo, 2014.

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.

COSTA, Marciano Pires da. **Estudo da atividade antioxidante de frutas tropicais exóticas sobre espécies reativas de oxigênio de importância biológica em ensaios modelos.** 2010.

CHAMPE, P. C; HARVEY, R. A; FERRIER, R. D. **Bioquímica Ilustrada.** 3ª edição. Porto Alegre: Artemed,2006. V.3, p. 305 -310.

COTRIM, Helma Pinchemel. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: história natural. **Gazeta médica da Bahia**, v. 79, n. 1, 2009.

CUPPARI, L. **Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto –** Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp-EPM, 2 ed. São Paulo: Manoele, 2014.

DA PONTE, Isabelle Meneses et al. Esteato-hepatite não alcoólica: uma síndrome em evidência. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 1, p. 1077-1093, 2020.

DE MELO PORTELA, Clarissa Lima; DE MELO, Maria Luísa Pereira; DE CARVALHO SAMPAIO, Helena Alves. Aspectos fisiopatológicos e nutricionais da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). **Rev Bras Nutr Clin**, v. 28, n. 1, p. 54-60, 2013.

FERREIRA, Adalgisa de Souza Paiva. Hepatotoxicidade: **há evidências para o uso de hepatoprotetores?** GED, gastroenterol. Endosc. Dig. 2011: 30 (Supl.1):06-47.

GOMES, B. T. L., DE SOUZA, F. A. P., DOS SANTOS PEREIRA, I., PORTELA, B. Y. M.; SANTOS, C. R. B. (2020). Avaliação da função hepática: **uma revisão bibliográfica.** *Mostra Científica em Biomedicina*, 4(1).

GONÇALVES, Fernanda Rangel. Avaliação do potencial terapêutico de silybum marianum na reversão do processo fibrosante hepático em modelo celular. 2016.

LIEBER, C. S. **Alcohol and the Liver: metabolism of alcohol and its role in hepatic and extrahepatic diseases**, The Mount Sinai Journal of Medicin, 67 (1), pp. 84-94, 2020.

LEMOS JÚNIOR, Hernani Pinto de; LEMOS, André Luis Alves de. Silimarina. **Diagn. tratamento**, 2012.

LOMBARDO, Márcia. FITOTERÁPICOS NA ATENÇÃO BÁSICA DE PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS. **Revista Ciência e Saúde On-line**, v. 6, n. 1, 2021.

MARQUES PA, SIMÃO TA, MORIYA MM, DIAS G, ANTUNES VM de S, OLIVEIRA CR. Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. *Braz. J. Nat. Sci* [Internet]. 11º de janeiro de 2019 [citado 23º de novembro de 2021];2(1):15. Disponível em: <https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/47>

MARTELLI, Anderson. Metabolismo Hepatocelular dos Lipídeos: uma Abordagem Clínica e Histopatológica do Acúmulo Intracelular de Lipídios (Esteatose) do Parênquima Hepático Induzida pelo Álcool. **Journal of Health Sciences**, v. 12, n. 1, 2010.

MONTENEGRO JR, Renan; CHAVES, Mariana; FERNANDES, Virginia. Fisiologia pancreática: Pâncreas endócrino. 2016.

NOGUEIRA, Janaína Cândida Rodrigues; GONÇALVES, Maria da Conceição Rodrigues. Probióticos-Revisão da Literatura. **Rev bras ciênc saúde**, v. 15, n. 4, p. 487-492, 2011.

PARISE, R. E. Esteatose Hepática. **Revista Atheros**, São Paulo, vol. 13, n. 2, 2002, p. 52 - 55.

PERES, Wilza Arantes Ferreira; COELHO, Juliana Moraes; DE PAULA, Tatiana Pereira. **Nutrição e fisiopatologia nas doenças hepáticas**. Editora Rubio, 2014.

PINTO, Carla Giuliano de Sá; MAREGA, Márcio; CARMONA, Felipe Gambeta; D'ÁUREA, Carolina; CARVALHO, Antônio Maluf de; JUNIOR, Aylton Figueira. Esteatose hepática e estilo de vida ativo: **revisão de literatura**. *Rev. Bras. Ciênc. Mov.*; 20 (3):125-134, 2012.

PITANGA, F. J. (2008). Atividade física e lipoproteínas plasmáticas em adultos de ambos os sexos. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, 9(4), 25-32.

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

**SBH. Sociedade Brasileira de Hepatologia Esteatose Hepática.**

SCHINONI, Maria Isabel. Fisiologia hepática. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 76, n. 2, 2008.

SILVA, D. G; Doença hepática gordurosa não alcoólica: **atualizada sobre a fisiopatologia**. Revista Brasília Médica. Brasília, vol.52, n.3-4, 2015.

SOLER, Gisele Lima Nogueira; SILVA, Albert Wilson Santos Machado; DA SILVA, Valéria Cataldo Gomes; TEXEIRA, Rosimere de Jesus. Doença hepática gordurosa não – alcóolica: **associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular**. Rev. SOCERJ, 2008: 21(2): 94-100.

TORTORA, G. J; DERRIKSON, B. Corpo humano: **Fundamentos de anatomia e fisiologia**. Porto Alegre: Artmed, 2017. V.1, p. 489-491.

DE VASCONCELOS, Thiago Brasileiro et al. Radicais livres e antioxidantes: proteção ou perigo? **Journal of Health Sciences**, v. 16, n. 3, 2014.





