

O EFEITO TERAPÊUTICO DO CARDO MARIANO PARA O TRATAMENTO DE PATOLOGIAS HEPÁTICAS.

Kaline de Araújo Medeiros ¹

Milen Maria Magalhães de Souza Fernandes ²

RESUMO

O uso de fitoterápicos se fortalece no cotidiano atual, onde o resgate dos tratamentos naturais encara um avanço por novas pesquisas e comprovações de sua qualidade e eficácia no cenário científico. Dentre o público que melhor aceita o uso de produtos fitoterápicos ainda contamos com uma maior parcela os idosos, que valorizam a prática dos fitoterápicos devido ao seu conhecimento ainda perpetuado de gerações anteriores. A espécie vegetal *Silybum marianum* L. cotidianamente conhecida como cardo mariano, cardo santo, cardo de nossa senhora, dentre várias outras denominações populares, é uma planta medicinal de vasta utilização pela população em geral. Nativa do mediterrâneo tem seu uso consagrado pela ação antioxidante e hepatoprotetoras relacionadas a seus metabólitos secundários. Estudos científicos de naturezas diversificadas exploram o potencial desta espécie medicinal, vislumbrando o conhecimento de seus componentes farmacologicamente ativos e suas ações terapêuticas. A silimarina, extraída de suas folhas e sementes é amplamente utilizada na terapêutica atual, principalmente ao combate de patologias hepáticas. Baseado em uma revisão bibliográfica exploramos de forma descritiva as informações seguras da utilização da espécie e projetamos a necessidade de novos estudos que procurem a partir do potencial terapêutico da espécie descobrir novas ações associadas ao cardo mariano e fortalecer o uso de fitoterápicos nos atuais contexto de saúde, proporcionando o uso seguro, eficaz e racional de produtos destinados a todos os públicos, principalmente a população idosa.

Palavras – chave: Cardo Mariano, *Silybum marianum*, Doenças do fígado, Silimarina.

INTRODUÇÃO

O Brasil é um país que está passando por um processo de transição demográfica que se reflete na diminuição dos índices de mortalidade e natalidade acarretando modificações na pirâmide etária.¹ Esse impacto interfere diretamente no estado de saúde dos indivíduos implicando a utilização de medicamentos como um fator substancial para a manutenção do bem-estar físico e mental.² Nesse sentido, os fitoterápicos apresentam-se como insumo terapêutico bastante utilizado por idosos.³

¹ Graduanda do Curso de farmácia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança- FACENE, kalinearaujo9197@hotmail.com;

² Professora orientadora: Professora do Curso de farmácia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança- FACENE, Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba- UFPB, milenfarmacia@gmail.com.

Um fator preocupante é que os idosos representam uma parte populacional bastante frágil devido a redução no metabolismo, complicações em órgãos que culminam para dificuldade de metabolização de substâncias ativas de plantas medicinais devendo ser utilizados com precaução por esse público.⁴

Embora as espécies vegetais com fins medicinais precisem de uma melhor atenção quando empregada por pessoas com mais idade, o descrédito que o seu uso pode causar algum prejuízo a saúde faz com que sejam bastante utilizadas.⁵ Nessa perspectiva é válido ressaltar que o ato do homem de usar elementos naturais como plantas, animais, minerais para facilitar a sua vida é algo muito antigo. As plantas, por exemplo, desde a pré-história são utilizadas com fins medicamentosos, alimentício e empregadas em rituais com o objetivo de conectar o humano ao divino.⁶

Um bom exemplo a ser citado é o *Silybum marianum* L., espécie medicinal popularmente conhecida como cardo mariano, cardo leite, cardo santa maria, cardo-santo, cardo-asnal, cardo de nossa-senhora, cardo branco, serralha de folhas pintadas. É uma planta nativa do Mediterrâneo, integrante da família Asteraceae, usada por mais de 2000 anos pela medicina tradicional (alopatia e fitoterapia) por apresentar diversas atividades como exemplo ação antioxidante e principalmente hepatoprotetora. Doenças como hepatite e fibrose hepáticas são tratadas por esta espécie, atribuindo os efeitos medicinais aos flavonoides, principalmente silimarina (SM) e silibina (SB), encontrados especialmente no extrato das sementes e das folhas.^{7,9}

É válido ressaltar que a composição da silimarina está intrinsicamente relacionada aos efeitos terapêuticos do cardo mariano. Trata-se de uma mistura de flavonolignanas formada pela: silibina A, silibina B, isosilibina A, isosilibina B, silicristina, isosilicristina e silidianina.^{8,9}

O potencial terapêutico do cardo mariano se torna cada vez mais relevante, pois de acordo com a OMS, as patologias de natureza hepáticas representam o quinto maior fator de mortalidade na União Europeia, podendo evoluir para quadros mais severos de fibrose hepática e cirrose. Segundo essa mesma entidade, a cirrose hepática equivale a décima oitava causa de mortalidade no mundo, sendo também responsável por cerca de 1,8% de todos os óbitos na Europa, em números isso corresponde a aproximadamente 170.000 mortes por ano, de acordo com dados de 2013.¹⁰

A fibrose hepática decorre do dano aos hepatócitos em que ocorre uma cascata de ativação de dois tipos de células: Kupffer e as células estreladas hepáticas.¹¹ Quando há a evolução do processo de fibrose, acaba acontecendo a cirrose em que ocorre a produção de nódulos difusos, capilarização dos sinusóides do fígado e geração de shunts vasculares culminando para um processo regenerativo desorganizado do parênquima hepático.¹² Essa progressão pode ter diversas causas dentre elas é possível citar: cirrose alcoólica; hepatite B e C; doenças autoimunes; hepatobiliar; doença gordurosa do fígado não alcoólica; alterações congênitas como a doença de Wilson; motivada pela utilização de alguns medicamentos; defeito na ação da proteína alfa 1-antripsina; galactosemia; tirosinemia e hemocromatose.¹³

Devido a ampla variedade de atividades biológicas apresentadas pelo Cardo Mariano e seus metabólitos, em especial a silimarina, o presente estudo teve como objetivo avaliar o benefício que a utilização de produtos que possuem esse metabólito pode trazer para portadores de patologias hepática. Foi realizado um estudo descritivo com o intuito de explorar em algumas bases de dados informações referentes ao tema em questão e por meio destas construir uma revisão bibliográfica.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo, exploratório e de natureza qualitativa, apresentado sob a forma de revisão bibliográfica, com os resultados das informações encontradas em artigos indexados nas bases, Scielo, BVS, PubMed, CAPES, Google acadêmico. A questão norteadora da pesquisa foi a análise de produções científicas que apoiassem a utilização do *Silybum marianum L.* como insumo terapêutico para tratamento das patologias hepáticas. Para isso, utilizou-se o nome científico e usual da planta citada e os descritores fibrose hepática, cardo mariano, silimarina; nos idiomas português e inglês.

Os critérios de inclusão usados foram artigos publicados entre 2007 - 2019 que estivessem de acordo com a abordagem temática em questão. Assim, foi realizada a leitura do título e resumo. Os critérios de exclusão foram publicações que tivessem tempo superior a 12 anos contados a partir das datas citadas.

DESENVOLVIMENTO

A silimarina é um metabólito secundário obtido da *Silybum marianum L.*, que apresenta efeito terapêutico sobre as doenças hepáticas, como também ações extra-hepáticas descritas, como antifúngicas, antiedema cerebral e antidepressivas.²⁴ Por apresentar tantas ações farmacológicas, como as exemplificadas anteriormente, é difundida entre a tradição familiar e cultural o uso de vegetais com atividades medicinais principalmente entre idosos para tratamento de doenças; uma pesquisa feita com o objetivo de identificar o reconhecimento e uso de plantas medicinais pela população idosa do Município de Marmeleiro – Paraná, demonstrou que 94,3% faziam usos de espécies naturais para cura de doenças, 71,4% disseram utilizá-las diariamente e quando indagados sobre o benefício de uso 94,3% relataram que apresentaram alívio na manifestação da patologia que apresentavam.¹⁴

Diante desses dados, é válido ressaltar que estudos são elaborados para comprovar as ações de metabólitos vegetais sobre determinadas enfermidades um bom exemplo, foi uma análise desenvolvida com ratos em que foi administrado tiocetamina provocando um estágio de necrose das células parenquimatosas, proliferação de células hepáticas, cirrose nodular e produção de pseudolóbulos, em seguida, administrado probióticos em combinação com a silimarina observou-se a ação concomitante dos compostos, constatando redução da deposição do tecido fibroso, associando-se essa melhora ao mecanismo proposto que seria a intervenção da produção e liberação de lipopolissacarídeos no intestino, diminuído assim o estágio de inflamação quando este for de baixo grau.¹⁵

A fibrose ocorre por retenção em excesso de proteínas da matriz extracelular, por exemplo, o colágeno tipo 1 em regiões do fígado pericentral e perissinusoidal. É importante ressaltar a existência de três tipos de moléculas: colágenos, glicoproteínas e proteoglicanos que atuam nesse processo. Nessa patologia, quem apresenta grande relevância são os colágenos do tipo 1 e 3.¹⁶ Um estudo feito com *Piper aduncum* (jaborandiba) comparou a sua ação hepatoprotetora para cirrose em relação a silimarina, e houve um resultado positivo para a silimarina, acrescentando inclusive a sua atuação na manutenção do equilíbrio dos níveis de colesterol, fosfatidilcolina e redução dos índices de colágeno.¹⁶

As ações hepatoprotectoras do cardo mariano apresentam-se de três formas: a primeira, atuando como antioxidante, a segunda, agindo como anti-inflamatório e a terceira, demonstrando-se como antifibrótico. Em relação ao seu potencial antifibrótico, o seguinte mecanismo é proposto: a silimarina reduz a produção de DNA pelo fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) em células, impedindo a mudança de células hepáticas estreladas em miofibroblastos e ao reduzi-los, a silibina impossibilita o acúmulo de fibras de colágeno que levam ao avanço do dano hepático. Ademais, essa também se apresenta como uma alternativa para reduzir o TGF- β , que é um regulador importante da fibrose hepática.^{17,18}

Através de pesquisas com o cardo marino, suas ações etnofarmacológicas são fortalecidas, um estudo feito para a avaliação do potencial terapêutico de *Silybum marianum* na reversão do processo fibrosante hepático em modelo celular, demonstrou que após o tratamento de células com silimarina as alterações morfológicas apresentadas por elas foram sanadas e retornou-se a normalidade estrutural, além disso, também foi observado que gotículas de gordura que comumente desaparecem na condição de fibrose celular faziam-se presentes após a administração dessa substância sugerindo a sua ação também sobre o metabolismo lipídico.¹⁹

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A espécie medicinal *Silybum marianum* (L.) Gaertn. é uma angiosperma (Classe:

Figura 1: Inflorescência da espécie medicinal popularmente conhecida como cardo mariano.

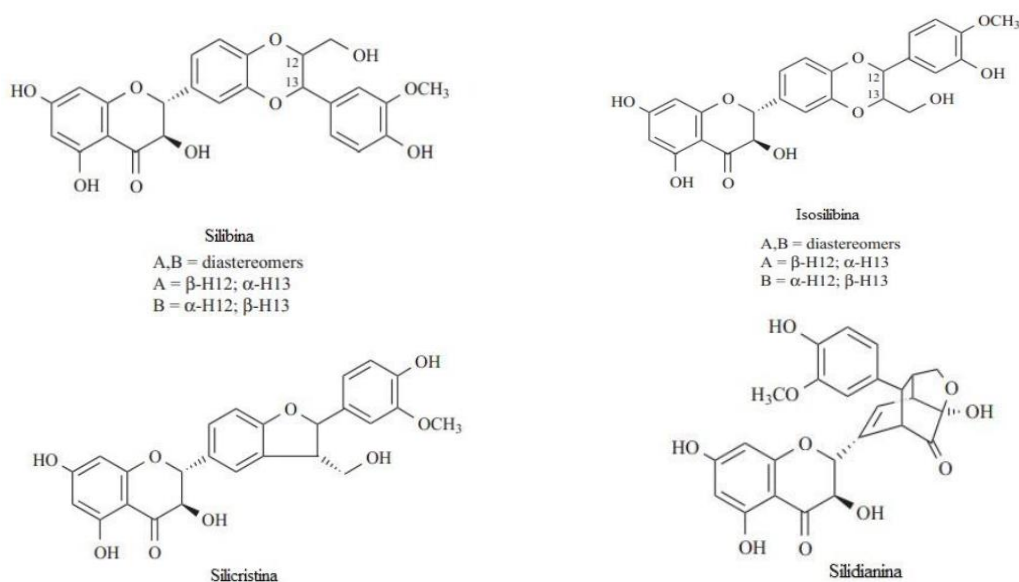


Magnoliopsida; Ordem: Asterales; Família: Asteraceae; Subfamília: Lactucoideae; Género: *Silybum*). O gênero *silybum* é um membro da tribo de cardos da família das margaridas, consiste atualmente de apenas duas espécies. O *Silybum marianum* (Figura 1) é uma planta robusta e resistente, podendo atingir 2 metros de altura, cujo uso popular se dá através da utilização de chás e tinturas preparados a partir dos seus frutos e sementes. Usado desde a antiguidade para tratamento de distúrbios do fígado, vias biliares e vesícula biliar.^{7,27}

Os metabólitos secundários, de extrema importância para a proteção das espécies vegetais, são utilizadas pelo homem desde o desenvolvimento das civilizações usando-as de forma terapêutica. A extração da silimarina a partir das sementes e folhas do cardo mariano, fortalecem os estudos fitoquímicos da área tratando-se de uma mistura de compostos secundários.^{8,9}

As literaturas consultadas destacam a ampla comercialização do flavonoide silimarina extraído do cardo mariano.²⁰ Usado especificamente desde o século XVI para patologias hepatobiliares e reavivada a sua utilização por volta dos anos 60 na Europa, e na contemporaneidade, é empregada com esse fim em todo o mundo.²¹

Figura 2: Estrutura química dos principais componentes da silimarina extraída do cardo mariano



Fonte: LINO, F. G. **Efeitos da silimarina e da silibina na patogênese da infecção aguda murina por *Schistosoma mansoni***. Rio de Janeiro, 2012.

A atividade da silimarina de hepatoproteção é fortalecida pelos estudos encontrados durante a revisão da literatura, enaltecendo suas ações por eliminar espécies de radicais livres e elevar os números de Glutation desencadeando uma ação antioxidante fazendo com que não haja a oxidação dos lipídeos; manter a membrana das células hepáticas com maior capacidade defensiva contra possíveis danos provocados por xenobióticos; exercer efeito anti-inflamatório através da ação sobre o receptor TNF-alfa, diminuído a capacidade pró-inflamatória; elevar a síntese de proteínas por incentivar a atuação da RNA-polimerase I, contribuindo para a regeneração do fígado capacidade muito importante para a defesa do referido órgão; reduzir o estímulo das células estreladas provocando um efeito anti-fibrinogênico.²¹

A silimarina tem atividade antioxidante no tratamento da hepatite C crônica e outros problemas hepáticos. Já a silibina está contida nos flavonoglicanos na silimarina e age impedindo a replicação do Vírus da Hepatite C (HCV). A silibina administrada através da via intravenosa resultou em uma diminuição do HCV RNA em um período de uma semana e um declínio após a administração da silibina concomitante com PEG-INF α -2a/RBV, no mesmo intervalo de tempo testados em genótipos genótipo 1 do HCV de pacientes brasileiros virgens de tratamento cronicamente infectados.²² Dessa forma, agentes hepatoprotetores como a silimarina atuam na renovação dos hepatócitos em casos de disfunção hepática e hepatite aguda, além disso, são listados alguns efeitos extras desse componente como atividade antifúngica, em caso de edema cerebral e ação antidepressiva.

23

Apesar de análises feitas sobre a silimarina mostrarem há mais de 40 anos seus potenciais benefícios nas hepatopatias diversas, não encontram indicadores de vantagens naquelas patologias hepáticas em que a progressão pode ser fatal como na hepatite B, C e alcoólica. Fortalecendo a recomendação de muitos autores o uso da silimarina como auxiliar na terapia das hepatopatias, no qual, o agente viral tenha a possibilidade de ser removido.²³

Ação hepatoprotetora e antioxidante inerente da silimarina é mais uma vez reforçada quando estudo mostrou sua ação ser associada ao de radicais livres que são produzidos pelo metabolismo hepático de substâncias tóxicas, como etanol e fármacos como o acetaminofeno (paracetamol)²⁵.

Embora o cardo mariano não esteja padronizado na Relação de Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (RENISUS), a sua descrição é citada no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira servindo como insumo base para farmácias de manipulação e farmácias vivas no Brasil. Atualmente é empregado pela indústria farmacêutica nacional, na produção de medicamentos comumente prescritos para pacientes com agravos hepáticos aumentados. Torna-se válido ressaltar que estudos feitos com a silimarina destacam o seu uso seguro como insumo fitoterápico e apresentam de forma incomum alguns sintomas como: gastroenterite, diarreia, cefaleia, problemas dermatológicos como urticária e erupção cutânea.^{17,25}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, é válido destacar que a espécie *Silybum marianum* L (cardo mariano) apresenta-se como uma potencial alternativa para ser empregada na contemporaneidade, já que no contexto dos problemas de saúde é crescente os casos de patologias hepáticas, principalmente na população idosa, destacando-se a fibrose hepática. Recomenda-se o desenvolvimento de mais trabalhos científicos para aprofundamento acerca da atuação da espécie medicinal, otimizando e determinando o seu potencial e desenvolver estratégias para uma melhor empregabilidade e viabilização, podendo apresentar-se como promissora vislumbrando os aspectos econômicos e terapêuticos permitindo a prática fitoterápica no Sistema Único de Saúde e favorecendo o acesso e a opção da população à terapia farmacológica utilizando esse ativo.

REFERÊNCIAS

1. Alves JED. **A transição demográfica e a janela de oportunidade**. São Paulo: Instituto Fernand Braudel de Economia Mundial. 2008. Disponível em: <<http://en.braudel.org.br/research/archive/downloads/a-transicao-demografico-e-a-janela-de-oportunidade.pdf> . Acesso em: 09 abri. 2019.
2. MARLIÉRE, L. D. P. et al. **Utilização de fitoterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte(MG), Brasil**. João Pessoa: Revista Brasileira Farmacognosia;v.18;disponível em João Pessoa.2008.Disponível em : <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2008000500021>. Acesso em: 09 de abri. 2019.

3. CARVALHO, A. C. B. et al. **Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil.** João Pessoa: Revista Brasileira Farmacognia; v. 18, p. 314-319. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102695X2008000200028&script=sci_abstract&lng=pt>. Acesso em: 09 abri. 2019.
4. JUNIOR, R. G. et al. **Plantas medicinais utilizadas por um grupo de idosos do município de Petrolina, Pernambuco.** Revista eletrônica de farmácia. Vol. IX (3), pag.16 - 28. 2012. Disponível em: < <https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/20491/11987>> . Acesso em: 15 abri. 2019.
5. FONSECA, A. L. Medicamentos fitoterápicos. In: Fonseca, A.L. **Interações medicamentosas.** 4ª. ed. São Paulo: EPUB, p. 531-534. 2008.
6. RIBEIRO, K. S.; GUIMARÃES, A. L. A. **O uso de medicamentos à base de plantas medicinais por médicos do SUS no município de Teresópolis/RJ.** Pouso Alegre: Revista Agrogeoambiental, Edição Especial n. 1, p. 61-65. 2013. Disponível em: <https://agrogeoambiental.ifsuldeminas.edu.br/index.php/Agrogeoambiental/article/view/581/472>. Acesso em: 20 abri.2019.
7. 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.** 2015. 123 f. Tese (Doutorado em Biologia) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015. Disponível: < <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/5205>>. Acesso em: 20 abri.2019.
8. BIEDERMANN, D., VAVŘÍKOVÁ, E., CVAK, L., KŘEN, V. **Chemistry of silybin.** This journal is The Royal Society of Chemistry; pag1138–1157. 2014. Disponível em: < <https://pubs.rsc.org/en/content/getauthorversionpdf/C3NP70122K>>. Acesso em: 25, abri.2019.
9. TORRES, M.; CORCHETE, P. **Gene expression and flavonolignan production in fruits and cell cultures of *Silybum marianum*.** *J. Plant Physiol.* Journal of Plant Physiology, v.192, pag 111–117.2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0176161716000213>>. Acesso em 25 abri.2019.
10. ALVES, C. S. **Perfil clínico epidemiológico da cirrose hepática.** Porto, 2013. Disponível em:< <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/72330/2/31105.pdf>>. Acesso em: 1 maio. 2019.
11. CLICHICLS, et al. **Silymarin Inhibits the Progression of Fibrosis in the Early Stages of Liver Injury in CCl4-Treated Rats.** Journal of Medicinal Food, Vol. 18, No. 3.2015. Disponível em: < <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2013.0179>>. Acesso em: 1 mai. 2019.
12. SANTOS, C. S. O. **Fibrose hepática: novas terapias para sua reversão.** Revista Caderno de Medicina, Vol 1, N° 1, p. 83-89.2018. Disponível em:

<<http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/956/449>>. Acesso em: 1, maio. 2019.

13. MATTOS, A. A.; CORRÊA, E. B. D. **Tratado de Hepatologia**. São Paulo: Editora Rubio, 1ª edição. 2017.

14. BALBINOT, S.; VELASQUEZ, P.G.; DÜSMAN, E. **Reconhecimento e uso de plantas medicinais pelos idosos do Município de Marmeleiro – Paraná**. Campinas, Revista Brasileira de Plantas Mediciniais v.15, n.4, supl. I, p.632/638. 2013. Disponível: <https://www.researchgate.net/profile/Elisangela_Duesman/publication/260769134_Recognition_and_use_of_medicinal_plants_by_the_elderly_in_the_city_of_Marmeleiro_-_Parana/links/02e7e53b3faad990c6000000.pdf>. Acesso em: 5 maio. 2019.

15. EMAM; FAROUK; ABDO. **The Ameliorative Potential of Probiotics and/ or Silymarin on Thioacetamide Induced Hepatotoxicity in Rats: Histological and Immunohistochemical Study**. *Int.J. Morphol.* Temuco: International Journal of Morphology, vol.36, n.2, p.661-669. 2018. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-95022018000200661&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 5 maio. 2019.

16. ARROYO, J. et al. **Efecto protector en cirrosis hepática inducida en ratas del extracto etanólico de las hojas de Piper aduncum comparado con silimarina**. Lima: Anales de la Facultad de Medicina, v.73, n.2. 2012. Disponível em: <www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832012000200002&lang=pt>. Acesso em: 5 maio. 2019.

17. LOGUERCIO C, FESTI D. **Silybin and the liver: from basic research to clinical practice**. *World J. Gastroenterol.* World Journal Gastroenterol, v.17, p.2288-301. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541075/>>. Acesso em 6 maio. 2019.

18. FABREGAT, I. **TGF-β signalling and liver disease**. *The FEBS Journal*, v.283, p.2219–2232. 2016. Disponível em: <<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/febs.13665>>. Acesso em 6 maio. 2019.

19. GONÇALVES, F. R. **Avaliação do potencial terapêutico de *silybum marianum* na reversão do processo fibrosante hepático em modelo celular**. Rio Claro, 2016. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/156123/000890678.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 maio. 2019.

20. CHAMBERS, C. S. **The silymarin composition and why does it matter**. *Food Research International*, v.100, Pag.339-353. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.07.017>>. Acesso em: 10 maio. 2019.

21. FERREIRA, A.S.P. Hepatotoxicidade: há evidências para o uso de hepatoprotetores? In: **Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia: Analgésicos, Antitérmicos, Insumos Vegetais, Fitoterápicos, Homeopáticos e AINEs.** GED gastroenterol.endosc.dig,v.30,p.39-41.2011. Disponível em:<<http://files.bvs.br/upload/S/0101-7772/2011/v30nSupl.1/a2375.pdf>>. Acesso em: 15 maio.2019.
22. SILVA, A. P. **Mutações nos genes não estruturais do vírus da hepatite c associadas à resistência aos novos antivirais.** Rio Janeiro,2014. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/12183/1/allan_silva_ioc_dout_2014.pdf>. Acesso em 15 maio.2019.
23. JÚNIOR, H.P.L.; LEMOS, A.L.A. **Silimarina.** São Paulo, Nutrologia, v.17, p.18-20.2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2012/v17n1/a2842.pdf>. Acesso em: 15 maio.2019.
24. SALLER, R.; BRIGNOLI, R.; MELZER, J.; MEIER, R. **An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin.** Forsch Komplementmed. v.15, n. 1, p.9-20. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334810>>. Acesso em: 18 maio. 2019.
25. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Primeiro Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**, 1ª edição: Brasília-DF. 2018.
26. TROUILLAS, P. et al. **Mechanism of the Antioxidant Action of Silybin and 2,3-Dehydrosilybin Flavonolignans: A Joint Experimental and Theoretical Study.** . Phys. Chem. A, v. 112, n. 5,p.1054-1063. 2008. Disponível em: <<http://www.medchem.upol.cz/PUBLIKACE/2008-05.pdf>>. Acesso em: 18 maio.2019.
27. SAKI K. et al. **Therapeutic effects and pharmaceutical products manufactured from milk thistle (*Silybum marianum*) in Iran.** Advanced Herbal Medicine, v.1,p.1-3.2015. Disponível em: <http://herbmed.skums.ac.ir/article_12690_13b1cfb80dc9f3d105c7b94c3d038035.pdf>. Acesso em: 20 de maio. 2019.