

# Hepatotoxicidade: há evidências para o uso de hepatoprotetores?

ADALGISA DE SOUZA PAIVA FERREIRA<sup>1</sup>

Há inúmeros medicamentos chamados hepatoprotetores que teriam efeitos de proteger o fígado contra agressões tanto de agentes externos como também de metabólitos produzidos no próprio órgão. Muitos destes fármacos são provenientes de plantas tais como o Curcumin, a Glicirrizina, a Liv 52 e a Silimarina e produtos sintéticos como a S-adenosilmetionina (SAME)<sup>1</sup>.

A maioria destes fármacos foi testada apenas em modelos experimentais, sendo a Silimarina a mais estudada também em humanos para várias indicações e é a que será apresentada nesta revisão.

A Silimarina é um extrato derivado da semente da planta *Silybum marianum* (*Milk Thistle*), originária do sul da Europa, norte da África e Ásia Menor e bem aclimatada nas Américas do Sul e do Norte e Sul da Austrália<sup>2</sup>. Tem sido utilizada como medicamento para seres humanos desde o século IV antes de Cristo, contra náuseas, mordidas de serpentes, distúrbios menstruais e como indutores da lactação<sup>3</sup>.

A partir do século XVI passou a ser utilizada para doenças hepatobiliares, revitalizada na Europa a partir dos anos 60 e hoje é utilizada com esta indicação em todo o mundo<sup>3</sup>.

O extrato é composto por um complexo de flavonolignans (Silibina, Isosilibina, Silicristina e Silidianina), sendo a primeira responsável por 60% do total e considerada o principal princípio ativo<sup>4</sup>. Seu mecanismo de ação ainda está por ser definitivamente determinado e provavelmente é multifatorial como revisado recentemente por Saller *et al.* 4 e Abenavoli *et al.*<sup>2</sup>

Estes autores identificaram a partir de estudos experimentais, que a ação hepatoprotetora da Silimarina é encontrada em cinco sítios: (1) atividade antioxidante contra peroxidação de lipídios por retirar espécies reativas de oxigênio e aumentar a quantidade de Glutation; (2) habilidade de regular a permeabilidade da membrana dos hepatócitos aumentando sua defesa contra a agressão de xenobióticos; (3) ação anti-inflamatória agindo sobre o receptor do TNF-alfa, diminuindo a ação pró-inflamatória de diversos agentes agressores; (4) aumento da síntese proteica por estímulo da RNA-polimerase I, e esta propriedade promoveria a regeneração hepática tão importante na defesa do órgão contra doenças agudas e crônicas e finalmente (5) a diminuição da ativação das células estreladas, promovendo uma ação anti-fibrogênica.

Todas estas ações observadas em animais de experimentação, se confirmadas em humanos, teriam um grande impacto na proteção do fígado contra as principais agressões sofridas pelo órgão, especialmente em relação à hepatotoxicidade.

Infelizmente são muito escassos os estudos publicados com o uso de Silimarina ou Silibina em hepatotoxicidade. Uma ação protetora que parece ser efetiva é seu efeito sobre a doença hepática aguda causada por envenenamento pela Amatoxina (veneno dos cogumelos do gênero Amanita, Galerina e Lepiota) como descrito por Enjalbert *et al.*<sup>5</sup> Estes autores revisaram estudos publicados em 20 anos com 2.018 pacientes internados na América do Norte e Europa com insuficiência hepática aguda por Amatoxina.

Eles compararam a mortalidade entre indivíduos que fizeram uso ou não de Silibina e concluíram que os que a utilizaram isoladamente ou em associação com outras terapias apresentaram maior sobrevida. Há que se considerar que este estudo não avaliou Ensaio Clínico Randomizado (ECR), por absoluta inexistência destes, e as intervenções ocorreram em momentos e locais diferentes com condutas diferentes.

Apesar destas limitações, a Silibina é recomendada para tratamento desta intoxicação<sup>2</sup>. Atualmente existe um ECR utilizando Silibina ou placebo para tratar insuficiência hepática aguda por Amatoxina, registrado no website [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), que se encontra na fase de inclusão de pacientes.

Entre os poucos estudos que avaliaram a Silimarina em hepatotoxicidade, um ECR recentemente publicado, envolvendo crianças com Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) que apresentaram lesão hepática pela quimioterapia, fizeram uso de Silimarina ou placebo durante 28 dias. Não houve diferença na melhora dos níveis de Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST) e bilirrubina até o final do tratamento entre os dois grupos, mas ao final de 56 dias foram observados menores níveis de AST no grupo de intervenção<sup>6</sup>.

Apesar de poucos estudos avaliando este fármaco em hepatotoxicidade, já existem muitas informações sobre o uso da Silimarina em várias outras situações, o que tem gerado a publicação de Metanálises. A primeira delas foi publicada em 2002 e envolveu 1.209 pacientes portadores de

1. Gastroenterologista da Universidade Federal do Maranhão

doenças hepáticas agudas e crônicas em 14 ECRs placebo-controlados<sup>7</sup>. Não houve diferença quanto à mortalidade, níveis de AST, Tempo e Atividade de Protrombina (TAP) e Albumina nos dois grupos, mas houve melhora dos níveis de ALT favoravelmente ao uso da Silimarina.

Uma segunda Metanálise foi publicada em 2005 e revisada em 2007<sup>8</sup> pela Colaboração Cochrane, envolvendo 915 pacientes, com doença hepática pelo vírus da hepatite C (HCV), pelo vírus da hepatite B (HBV) e por álcool, em 13 ECRs. Neste estudo não houve diferença na mortalidade por qualquer causa entre os dois grupos, mas houve menor mortalidade de causa hepática no grupo que usou a Silimarina. Os autores chamam a atenção para o fato de que esta diferença não foi confirmada quando foi avaliado o estudo de melhor qualidade incluído nesta subanálise; por este motivo eles concluem que este achado deve ser visto com reservas.

A última Metanálise que estudou o uso de Silimarina foi publicada em 2008 e incluiu 19 ECRs placebo-controlados, com um total de 1.204 indivíduos portadores de doença hepática de várias etiologias<sup>9</sup>. Nesta, os autores avaliaram mortalidade em cirróticos que utilizaram ou não a Silimarina e encontraram que não houve diferença entre os dois grupos quando se avaliaram todas as causas de óbito, mas quando se avaliaram apenas as causas de origem hepática, houve um benefício para o grupo que utilizou Silimarina.

Mais uma vez os autores chamam a atenção para o fato de que estes resultados podem ter sido influenciados por um único estudo clínico<sup>10</sup>, que encontrou uma diferença muito elevada a favor da Silimarina e pode ter introduzido um viés nesta subanálise dos resultados.

Em conclusão, a despeito dos inúmeros estudos experimentais que mostram efeitos protetores hepáticos da Silimarina contra lesões tóxicas, os estudos clínicos são escassos e não permitem conclusões definitivas. Quanto à ação sobre

outras doenças hepáticas, aguardam-se resultados definitivos que poderão ser obtidos a partir de estudos ainda em andamento.

Há doze ensaios clínicos utilizando a Silimarina em diferentes indicações para doenças hepáticas, em diferentes fases de estudo, registrados no [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) e ainda sem resultados publicados que talvez permitam definir o verdadeiro papel deste fármaco nas doenças hepáticas.

## REFERÊNCIAS

1. Muriel P, Rivera-Espinoza. Beneficial Drugs for Liver Diseases. *J of Appl Toxicology* 2008;28:93-103.
2. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasoo F. Milk Thistle in Liver Diseases: Past, Present, Future. *Phytother Res* 2010(in press).
3. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective Herbal Drug, Silymarin from Experimental Pharmacology to Clinical Medicine. *Indian J Med Res* 2006;124:491-504.
4. Saller R, Melzer J, Reichling J, Brignoli R, Meier R. *Forschende Komplementarmedizin*, 2007;14:70-80.
5. Enjalbert F, Rapior S, Nouguiet-Soule J, Guilon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of Amatoxin Poisoning: 20-year Retrospective Analysis. *Journal of Toxicology – Clinical toxicology*, 2002;40:715-57.
6. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH, Cheng B, Ndao D, Rheingold SR et al. A Randomized Controlled Double-Blind, Pilot Study of Milk Thistle for the Treatment of Hepatotoxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2010; 116:506-13.
7. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez J, Sapp J, Lawrence V. Milk Thistle for the Treatment of Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med* 2002;113:506-15.
8. Rambaldi A, Jacobs BP, Christian G. Milk Thistle for Alcoholic and/or Hepatitis B or C Virus Liver Diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art No. CD003620. DOI: 10.102/14651858.pub2.
9. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An Updated Systematic Review with Meta-Analysis for the Clinical Evidence of Silymarin. *Forschende Komplementarmedizin*, 2008;15:9-20.
10. Ferenci P, Dragostes B, Ditrich H, Frank H, Benda L, Lochs H et al. Randomized Controlled Trial of Silymarin Treatment in Patients with Cirrhosis of the Liver. *J Hepatol*, 1989;9:105-13.

## Discutidor da Evidência Científica

ARGEMIRO D'OLIVEIRA JR<sup>1</sup>

### HEPATOTOXICIDADE: HÁ EVIDÊNCIA PARA O USO DE HEPATOPROTETORES?

#### METODOLOGIA

A seleção dos artigos avaliados pelo analista da evidência científica foi realizada pelo especialista que apresenta o tema. A evidência foi classificada segundo "Evidência Científica por Tipo de Estudo do Oxford Center for Evidence-based Medicine" que tem 04 Graus de Recomendação: A, B, C, e D. O Grau de Recomendação A tem os Níveis de Evidência (NE): 1A, 1B, 1C; O Grau de Recomendação B: 2A, 2B, 2C, 3A e 3B; o Grau de Recomendação C: tem apenas um nível, 4 e o D igualmente um nível, 5. A melhor evidência é classificada como 1A.

#### ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Comentários resumidos da evidência dos trabalhos apresentados.

\*Saller R (2008), Suíça, RS-M [2001]. Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de Silimarina principalmente do ponto de vista clínico e levando em consideração relevantes "endpoints". Dezenove trabalhos compilados com os critérios "duplo" ou "mono-cego". Conclusões: sugere uso de Silimarina como suporte em intoxicação com *A. phalloides* (série de casos e caso-controle). Sem conclusão evidente para doença hepática tóxica, iatrogênica ou HVC. Segundo o autor: é "pragmático" empregar Silimarina como suporte em terapia da cirrose hepática. alcoólica e grau Child "A". NE: 1A (-).

\*\*Andrea A (2007), Dinamarca, (RS). Objetivo: avaliar benefício ou malefício do leite de cardo (Milk Thistle) ou seus constituintes em hepatite viral e/ou doença alcoólica hepática (cirrose, fibrose, hepatite e/ou esteatose) *versus* placebo ou não intervenção. 915 pacientes foram analisados. Conclusões: o resultado combinado dos 13 EC não demonstra eficácia do MT na mortalidade: (IC-0,53-1,15); nas complicações da doença hepática; na histologia; MT não esteve associado com o aumento significativo de efeitos adversos. Demonstra efeito significativo na redução

dos níveis de bilirrubina e GGT. Em EC de alta qualidade não houve efeito significativo do MT na mortalidade relacionada à doença hepática; na doença hepática alcoólica; nos níveis de GGT e bilirrubina. NE: 1A.

Jacobs BP (2002), EUA, RS-M. Objetivo: rever ECRs controlados por placebo, envolvendo leite de cardo no tratamento de doença hepática aguda e crônica: hepatite A, B ou C, hepatite alcoólica, mista ou, desconhecida. 433 pacientes foram analisados. 14 EC foram incluídos. Conclusões: mortalidade: (RR:0,8; IC: 0,5 a 1,5); P=0,6). Histologia: melhora em EC de baixa qualidade (escore Jadad=3), MT não diferente de placebo em EC de alta qualidade (escore Jadad=5). AST, ALT. Tempo de Protrombina e Albumina: sem diferença significativa. Efeitos adversos: variação de 2 a 10%, similar ao placebo. NE:1A.

Mayer KE (2005), Canadá, RS. Objetivo: examinar a farmacologia, modo de ação, eficácia e segurança da Silimarina em hepatite viral B e C. Conclusões: até ECRs de tamanho amostral adequado e duração e em população sorologicamente comprovando hepatite B ou C, excluindo-se outras causas de doença hepática como álcool, não se pode tirar conclusão definitiva. 1A(-).

Ladas ES, (2010), EUA, ECR. Objetivo: avaliar em estudo piloto, multicêntrico, a exequibilidade e segurança do Silimarina (MT) para tratamento da hepatotoxicidade em crianças em quimioterapia de manutenção para Leucemia Linfoblástica Aguda. 23 pacientes analisados no grupo intervenção e 26 pacientes analisados no grupo placebo. O grupo tratamento (MT) e o grupo placebo usaram a medicação por 28 dias. Conclusões: em crianças com LLA e toxicidade hepática, MT foi associado com uma tendência para significativa redução da toxicidade hepática (conclusão baseada apenas em níveis de AST no 56º dia de observação). NE: 2B.

El-Kamary (2009), Egito, ECR. Objetivo: avaliar a eficácia de Silimarina vs placebo em hepatite viral aguda (A-E). 55 pacientes no grupo Silimarina e 50 pacientes no grupo placebo foram elegíveis. Conclusões: diferença marginal (P=0,042) para resolução da excreção biliar comprometida (icterícia, icterus esclerótico, urina escura). Sem significância para dano hepatocelular e efeitos sistêmicos de inflamação hepática. NE: 2B.

Enjalbert F (2002), França, R&SC. Revisão com objetivo de analisar a eficácia, modo de uso e mortalidade de diferentes tratamentos utilizados no envenenamento por Amatoxina. Compilados 2.118 casos internados de intoxicação por Amatoxina. Conclusões: a eficácia clínica

1. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia

de qualquer modalidade terapêutica para o envenenamento de Amatoxina é difícil de demonstrar desde que ECR e controlados dentro de um contexto multicêntrico não têm sido relatados. NE: C.

Parés A (1998), Espanha, ECR. Objetivo: avaliar o efeito de Silimarina em alcoolistas com cirrose hepática, objetivando aumento da sobrevida e redução da taxa de complicações a longo prazo. 103 pacientes no grupo Silimarina e 97 pacientes no grupo placebo foram analisados. Conclusões: taxa de sobrevida similar: quando se analisam todos os dados ( $0,71 \pm 0,06/0,76 \pm 0,05$ ) ou apenas de pacientes seguidos por mais de 2 anos. Melhora clínica e laboratorial semelhantes. Efeitos adversos: grupo Silimarina em 7 pacientes e no grupo placebo em 4 pacientes. NE: 1A.

+Ferenci P (1989), Áustria, ECR. Objetivo: determinar se Silimarina melhora o prognóstico de pacientes com cirrose hepática. 62 pacientes no grupo Silimarina (G1) e 61 pacientes no grupo placebo (G2) foram analisados. Conclusões: a taxa de sobrevida em 4 anos foi de  $58 \pm 9\%$  (S.E) nos pacientes tratados com Silimarina e  $39 \pm 9\%$  no grupo placebo ( $P=0,036$ ). Análise de subgrupo indicou que o tratamento foi efetivo em pacientes com cirrose alcoólica ( $P=0,01$ ) e em pacientes com "Child A" ( $P=0,03$ ). Precauções na interpretação: subgrupos podem não ser comparáveis; G2: mais indivíduos com Child C; G2: maior consumo de álcool; G2: maior número de pacientes com AgHbs; não houve rastreamento para HCV. NE: 2B.

## CONCLUSÕES

Na questão proposta (há evidência para o uso de Silimarina como hepatoprotetor?), a análise dos artigos com melhor nível de evidências não sugere efeito hepatoprotetor de Silimarina (Milk Thistle).

Para a análise da questão acima proposta, avaliamos oito trabalhos: três deles com NE= 1A, dois com NE=1A (-), dois deles com NE=2B e um deles com NE=C.

NE: nível de evidência científica por tipo de estudo (Oxford Center for Evidence-based Medicine).

(-): heterogeneidade.

RS: revisão sistemática.

RS-M: revisão sistemática com metanálise.

EC: ensaio clínico; ECR: ensaio clínico randomizado.

R&SR: relato e série de casos.

## REFERÊNCIAS

1. Saller R, Brignole R, Melzer J, Meier M. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of Silymarin. *Forsch Komplementarmed* 2008; 15:9-20.
2. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003620. DOI: 10.1002/14651858.CD003620.pub3.
3. Mayer KÉ, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *Journal of Viral Hepatitis* 2005; 12:559-67.
4. Jacobs BP, Dennehy C et al. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2002; 113:506-15.
5. Ladas JE, Kroll DJ et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2010; 15:506-13.
6. El-Kamary SS, Shardel MD et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of Silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. *Phytomedicine* 2009; 16:391-400.
7. Enjalbert F, Rapior S et al. Treatment of Amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *Clinical Toxicology* 2002; 40:715-77.
8. Parés A, Planas R et al. Effects of Silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *Journal of Hepatology* 1998; 28:615-21.
9. Ferenci P, Dragosics B et al. Randomized controlled trial of Silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *Journal of Hepatology* 1989; 9:105-13.

\*OBS: Essa RS-M é uma atualização de trabalho publicado em 2001. \*\*Conclusões semelhantes ao trabalho de Valerie Lawrence 2000. +O trabalho de P. Ferenci foi analisado por ser frequentemente citado na literatura.