ANAIS XVI CICURV, 2022,P.X-Y
ISSN: 2179-0574

XVII CICURV
Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Rio Verde

Análise da ação hepatoprotetora do *Sylibum Marianum* por meio de uma abordagem in silico

Weberton Dorásio Sobrinho[1], João Lucas Rocha Silva[2], Evilanna Lima Arruda[3]

[1] Autor Principal e Graduando do curso de Medicina, Universidade de Rio Verde – Campus Goianésia. Aluno de Iniciação Científica – PIVIC. E-mail: dorasioweberton@gmail.com.
[2] Graduando do curso de medicina, Universidade de Rio Verde – Campus Goianésia.
[3] Orientadora, docente do curso de Medicina, Universidade de Rio Verde – Campus Goianésia

Reitor:
Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:
Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:
Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:
Profa. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Correspondência:
Weberton Dorásio Sobrinho

Fomento:
Programa PIBIC/PIVIC UniRV/ CNPq 2021-2022

Resumo: O uso de fitoterápicos tem se tornado cada vez mais popular no cotidiano, onde o resgate dos tratamentos naturais aponta por avanços em novas pesquisas e validações de sua qualidade e eficácia no cenário científico. A espécie vegetal *Silybum marianum* é conhecido popularmente como Cardo Mariano, Cardo Santo ou Silimarina, tendo mostrado seu valor como planta medicinal com vasta utilização pela população em geral. Estudos demonstram que entre suas diversas ações, destaca-se na atividade anti-hipercolesterolêmica e antioxidante relacionadas a seus metabólitos secundários, contribuindo para o controle da peroxidação lipídica e dos níveis de colesterol total e sérico. Considerando a ampla variedade de atividades biológicas apresentadas pelo Cardo Mariano e seus metabólitos, em especial a silibina, a presente pesquisa buscou apresentar como objetivo avaliar a ação hepatoprotetora do *Sylibum Marianum*. Dessa forma, para a realização do estudo foi necessário utilizar o programa Chemdraw e as plataformas do PASS online e GUSAR, com intuito de avaliar o potencial biológico e tóxico de compostos químicos presentes na *Sylibum Marianum* por meio de um estudo in silico. Através do estudo foi possível explorar mais sobre o *Sylibum Marianum* e a silibina para a prevenção e tratamentos de várias doenças hepáticas, uma vez que as patologias de natureza hepática constituem o quinto maior fator de mortalidade na União Europeia, conseguindo evoluir para quadros mais severos de fibrose hepática e cirrose.

Palavras-chave: Atividade biológica. Fitomedicamentos. Hepatoprotetor. *Sylibum marianum*.

Analysis of the hepatoprotective action of Sylibum Marianum through an in silico approach

Abstract: The use of herbal medicines has become increasingly popular in everyday life, where the rescue of natural treatments points to advances in new research and validation of their quality and effectiveness in the scientific scenario. The plant species Silybum marianum is popularly known as Cardo Mariano, Cardo Santo or Silymarin, having shown its

UniRV
Universidade de Rio Verde

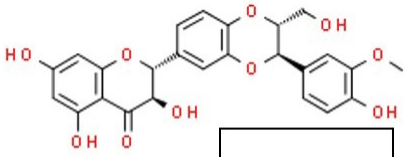
value as a medicinal plant with wide use by the general population. Studies show that among its various actions, it stands out in the anti-hypercholesterolemic and antioxidant activity related to its secondary metabolites, contributing to the control of lipid peroxidation and total and serum cholesterol levels. Considering the wide variety of biological activities presented by Cardo Mariano and its metabolites, especially silybin, the present research sought to present the objective of evaluating the hepatoprotective action of *Sylibum Marianum*. Thus, in order to carry out the study, it was necessary to use the Chemdraw program and the PASS online and GUSAR platforms, in order to evaluate the biological and toxic potential of chemical compounds present in *Sylibum Marianum* through an in silico study. Through the study, it was possible to explore more about *Sylibum Marianum* and silybin for the prevention and treatment of various liver diseases, since liver diseases are the fifth biggest factor of mortality in the European Union, managing to evolve to more severe cases of liver fibrosis and cirrhosis.

Key words: Biological activity. Hepatoprotective. Phytomedicines. *Sylibum marianum*.

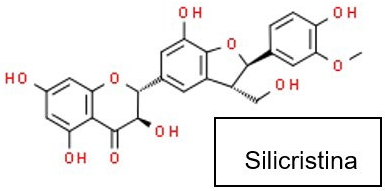
Introdução

As plantas medicinais foram descobertas pelo homem através da procura de alimentos, e desde então, foram aplicadas empiricamente para o tratamento de patologias (WAGNER; WIESENAUER, 2006). Com o tempo, o uso de fitoterápicos para a contribuição na melhoria da saúde foi ganhando espaço em todo o mundo, surgindo a necessidade cada vez maior de novas pesquisas e comprovações de sua qualidade e eficácia no cenário científico. Um bom exemplo a ser citado é a espécie vegetal Silybum marianum, uma planta que possui poucas pesquisas das propriedades medicinais e que é utilizada durante séculos como remédio natural para doenças do fígado e do trato biliar, revelando seu valor com vasta utilização pela população em geral. Conhecido popularmente como cardo mariano, cardo santo, silimarina, cardo santa maria, cardo branco, cardo de nossa-senhora e serralha de folhas pintadas é uma espécie medicinal extraída de uma planta nativa do mediterrâneo, integrante da família Asteraceae, usada por mais de dois séculos pela medicina tropical por apresentar diversas atividades como ação antioxidante e principalmente hepatoprotetora, eliminando os radicais livres e inibindo a peroxidação lipídica (MEDEIROS; FERNANDES, 2019).

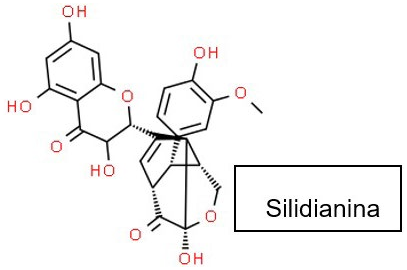
No ano de 1999, Sonnenbichler et al. isolou uma mistura chamada de silimarina, cujos principais componentes são: silibinina (60%), silicristina (20%), silidianina (10%) e isosilibina (5%), sendo esses encontrados em maiores concentrações nas frutas, sementes e folhas da planta (FLORA et al.,1998).



Silibinina



Silicristina



Silidianina

Dentre os componentes apresentados, a silibinina é utilizada principalmente na prevenção e tratamento de várias doenças hepáticas, e atua na proteção contra uma série de hepatotoxinas (FLORA et al., 1998). Em modelos animais, têm apresentado proteção contra lesões hepáticas induzidas por toxinas como galactosemia, tetracloreto de carbono, álcool, paracetamol, tioacetamida, benzopireno, tálio, endotoxinas, entre outros (SINGH; AGARWAL, 2002). Observa-se um crescimento na utilização do cardo mariano cada vez maior. Dois fatores poderiam explicar este aumento. O primeiro seria a ascensão que ocorre na área científica, a qual permite o avanço do fitoterápico para tratar certas patologias hepáticas. O segundo é a busca intensificada, pela população, por terapias menos agressivas destinadas ao atendimento primário à saúde (MACEDO et. al., 2016).

O *Silybum marianum* possui um potencial terapêutico cada vez mais relevante, pois conforme a OMS, as patologias de natureza hepática constituem o quinto maior fator de mortalidade na União Europeia. A fisiopatologia decorre do dano aos hepatócitos, onde ocorre uma cascata de ativação de dois tipos de células: células estreladas hepáticas e células de kupffer. Caso haja evolução do processo de fibrose, sucede a cirrose em que ocorre a produção de nódulos difusos, geração de shunts vasculares e capilarização dos sinusóides do fígado culminando para um processo regenerativo desorganizado do parênquima hepático. Essa progressão pode ter diversas causas dentre elas é possível citar: hepatite b e c; cirrose alcoólica; doenças autoimunes; doença gordurosa do fígado não alcoólica; hepatobiliar; alterações congênitas tal como a doença de wilson; motivada pela utilização de alguns medicamentos; defeito na ação da proteína alfa 1-antitripsina; tirosinemia, hemocromatose e galactosemia (MEDEIROS; FERNANDES, 2019).

O estudo do potencial terapêutico de plantas medicinais tradicionalmente utilizadas faz com que o acesso da população a medidas resolutivas para determinados processos fisiopatológicos torne-se facilitado, já que abaixa os custos, auxilia a renda local e reestabelece a oferta da doença. Tendo tais fatos em vista, a contribuição deste estudo se objetiva pela importância da troca de conhecimento entre os benefícios da ação hepatoprotetora proporcionada pelo *Sylibum marianum*, o qual irá possibilitar interação com a comunidade, melhorando assim, o conhecimento fitoterápico sobre a planta medicinal. Ademais, o estudo tem como intuito auxiliar no avanço teórico referente ao conhecimento das substâncias presentes nos extratos do *Sylibum marianum*, em relação ao uso popular quanto a atividade hepatoprotetora. Agrega-se a isso, uma análise de predição complementar que confirme os efeitos já descritos em outros estudos, bem como exponha novas propriedades do principal extrato do *Sylibum marianum*, a silibinina, através de uma avaliação computacional.

Material e Métodos

Para a realização dos estudos in silico, as informações químicas como: estrutura química da molécula e massa molecular dos compostos presentes no *Silybum marianum* foram obtidas por meio do programa Chemdraw (http://www.chemspider.com/). Com esses dados foi possível realizar os estudos in silico do principal componente do Silybum marianum, a silibinina, proposto no objetivo do estudo. Ademais, o componente em estudo foi submetido aos softwares PASS (Prediction of activity spectra for substances) online e GUSAR, disponíveis de forma gratuita. O PASS online é um software gratuito criado para avaliar o potencial biológico geral de uma molécula orgânica in silico sobre o organismo humano, ele permite previsões simultâneas de diversos tipos de atividades biológicas baseados na estrutura química dos compostos orgânicos. Além disso, o software proporciona a estimativa do potencial de atividade de uma substância, podendo esta ser classificada como índices Pa (probabilidade “de ser ativo”) e Pi (probabilidade “de ser inativo”), o mesmo pode ser acessado pelo endereço: (http://www.pharmaexpert.ru/passonline/).

O software GUSAR (http://www.pharmaexpert.ru/gusar/index.html) avalia a decomposição de estruturas químicas em descritores que são comparados com os descritores de compostos disponíveis em um banco de dados de compostos biologicamente ativos. Por meio desta ferramenta é possível realizar o estudo in silico para determinação da dose letal em 50% (LD50) em ratos dos compostos químicos nas formas de administração subcutânea, intravenosa, via-oral e intraperitoneal.

O componente orgânico silibinina foi avaliado conforme seu metabolismo oxidativo celular (inibidor da permeabilidade de membrana, eliminador de radicais livres, inibidor da peroxidase lipídica, inibidor da enzima oxirredutase, antioxidante, inibidor da expressão de óxido nítrico sintase-2 (NOS2) e antagonista de óxido nítrico), potencial anti-inflamatório (estimulante de enzima caspase 3, estimulante da enzima caspase 8, estimulante do fator de transcrição NF kappa B, inibidor da expressão de fator de necrose tumoral (TNF), inibidor da enzima ATPase, antagonista de Interferon gamma) e atividades farmacológicas (radioprotetor, antimutagênico, vasoprotetor, retinoprotetor, estimulante de eritropoiese, anticarcinogênico, quimiopreventivo, imunossupressor, antineoplásico, antifúgico, anti-inflamatório, hepatoprotetor, antimetastático e citoprotetor).

Já para a análise da biodisponibilidade oral teórica do produto foi utilizada a “Regra dos Cinco” de Lipinski, que estabelece que pelo menos quatro de cinco requisitos devam ser apresentados para que o composto possua uma boa biodisponibilida-

de. Assim, para que compostos sejam absorvidos, devem possuir miLogP menor ou igual a 5,00 MM (massa molar) menor ou igual a 500 g.mol-1; Área de superfície polar (TPSA) menor ou iguala 140 Å ou a soma do número de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio menor que 12; Máximo de 10 grupos aceptores de ligação de hidrogênio (nALH), que é expresso pela soma de átomos de N e O; Máximo de 5 grupos doadores de ligação de hidrogênio(nDLH), expresso pela soma de OH e NH na molécula (LIPINSKI et al., 2012). Para esta predição, foi empregado o programa Molinspiration Cheminformatics: (http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties).

O banco de dados favoreceu a obtenção da forma canonical SMILE das moléculas do composto silibinina do cardo mariano, e o software entregou previsões simultâneas de muitos tipos de atividade biológica, com base na estrutura dos compostos orgânicos. Por fim, a codificação das moléculas para a realização de predições foi obtida no site Pubchem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) para as análises posteriores.

Resultados e Discussão

Dentre os metabólitos ativos do Sylibum Marianum, a silibinina (Figura 1) foi selecionada para este estudo, pois ela foi um metabólito secundário do cardo mariano que apresentou melhor desempenho e maior potencial de interação hepatoprotetora segundo as pesquisas feitas por este trabalho. A silibilina foi submetida à triagem farmacocinética nos softwares SwissADME e Molinspiration. Esses softwares utilizaram parâmetros como a massa molecular (MW), número de título de hidrogênios aceitáveis (nHBA), número de título de hidrogênios doáveis (nHBD), refratividade molar (MR), área de superfície polar topológica (TPSA) para predições de propriedades farmacocinéticas de cada substância. Foi realizada a classificação Druglikeness segundo a Regra dos Cinco de Lipinski com nenhuma violação para a silibinina, o que reflete a capacidade deste composto apresentar comportamentos farmacocinéticos semelhantes a fármacos empregados por via oral. Além disso, a capacidade de absorção pelo trato gastrointestinal (TGI), a lipofilicidade, a solubilidade em água, a permeabilidade pela barreira hematoencefálica (BHE), a dose letal média (DL50) e a classe de toxicidade foram obtidas nos softwares SwissADME e ProToxII. Todos os resultados elencados aqui estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Propriedades físico-químicas do metabólito silibinina da espécie Sylibum Marianum L; classificação Druglikeness e suas violações; e capacidade de absorção no TGI, permeabilidade na BHE, DL50 e classe de toxicidade

Composto	Silibinina
Formula Molecular	C25H22O10
MW	482,44g/mol
nHBA	10
nHBD	5
MR	120,55
TPSA	155,14 Å²
MLOGP	1,47
Druglike	Sim
Violações	0
Absorção TGI	Baixo
BHE	Não
DL50	2000mg/Kg
Classe de toxicidade	4
Média de lipofilicidade	1,51
Solubilidade em água	Moderada
Coeficiente de partição octanol/água (logP)	2,36
Número de títulos rotativos	4

Legenda: MW-massa molecular; nHBA- número de título de hidrogênio aceitáveis; nHBD-número de título de hidrogênios doáveis; MR-refratividade molar; TPSA-área de superfície polar topológica; MLOGP-método topológico implementado de Moriguchi e Lipinski; TGI-trato gastrointestinal; BHE-barreira hematoencefálica; DL50-dose letal media.

A silibinina possui propriedades farmacocinéticas interessantes, além de ser classificada como druglikeness e não ter nenhuma violação segundo a Regra dos Cinco de Lipinski, não precisar atravessar a barreira hematoencefálica, ter uma dose letal média aceitável e estar em uma boa classe de toxicidade. No que tange a biodisponibilidade oral teórica, foi possível perceber que no Molinspiration fornece um conjunto de contribuições baseadas na estrutura molecular da silibinina. Este método é muito amplo e capaz de processar todas as moléculas orgânicas e organometálicas. Esse conjunto de contribuições deve respeitar a “regra dos cinco” proposto por Lipinsk, que de 5 pontos importantes para que haja biodisponibilidade da substância pelo organismo e é necessário haver pelo menos 4 deles na molécula analisada.

Conforme os resultados apresentados na tabela 1, o composto apresenta propriedade hidrofóbica

e tamanho adequado para que consiga permear o corpo, ou seja, tem a capacidade de penetrar a membrana biológica e acessar o sítio de ação já que apresentou o miLog P igual a 2,36 obedecendo a regra em que miLog P < 5. Na análise de sítios doadores e aceptores de ligação de hidrogênio, assim como o valor de TPSA e número de títulos rotativos mostraram que atendem a regra dos cinco para boa biodisponibilidade oral da substância estudada. Estas propriedades estão diretamente relacionadas com a farmacocinética molecular, implicando que a silibinina pode ser um forte candidata a se tornar um medicamento.
No que concerne ao metabolismo celular oxidativo da silibinina encontrada na matriz química do Sylibum Marianum, pode-se observar relevantes efeitos bioativos (Tabela 2). Em todos eles, a probabilidade de ser ativa (Pa) se mostrou superior à probabilidade de ser inativa (Pi). A silibinina, molécula majoritária da matriz química do Sylibum Marianum, mostrou-se com elevada capacidade de eliminar radicais livres (Pa: 0,956 / Pi: 0,001), e o maior potencial antioxidante (Pa: 0,859 / Pi: 0,003).
Ademais, o produto da ação da enzima peroxidase lipídica é responsável pela formação de compostos instáveis e, como resultado positivo, a silibinina mostrou expressivo resultado quanto à capacidade de inibição dessa enzima (Pa: 0,909 / Pi: 0,003). Dessa forma, está claro que o mecanismo de ação citoprotetora da silibinina 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.
Em uma revisão da literatura (MILAGRES et al., 2020), foi enfatizado que a silibinina apresenta-se como atenuadora da inflamação, podendo ser indicada para para indivíduos com problemas hepático inflamatório, como pro exemplo: Doença hepatica gordurosa não alcoólica e esteato-hepatite. De modo geral, a pesquisa mencionada anteriormente corrobora com os achados aqui descritos. Em relação a ação hepatoprotetora, o presente estudo se mostrou de grande valia. Como descrito na Tabela 2, observou-se o potencial hepatoprotetor através silibinina (Pa: 0,939 / Pi: 0,002). Outro ponto importante sobre a silibinina, que além de ser relatada em inúmeros trabalhos com atividade hepatoprotetora, também apresenta ação quimiopreventiva para câncer in vitro e in vivo (SANTOS, 2010). Ou seja, foi possível comprovar nos estudos que a silibinina apresenta as seguintes probabilidades para atividade quimiopreventiva: Pa: 0,797 / Pi: 0,004.
Outrossim, o efeito antimutagênico foi mais um parâmetro usado nesta avaliação. No que se refere à silibinina, o estudo constatou-se atividade antimutagênica de moderada a forte, consoante ao que foi descrito pela plataforma PASS Online: Pa de 0,743 e Pi de 0,005. Isso indica um passo positivo na determinação do uso seguro da silibinina.
Outros importantes papéis da silibinina estão relacionados às atividades de integridade da membrana (Pa: 0,957 / Pi: 0,003), intensificadora da expressão TP53 (Pa: 0,914 / Pi: 0,005), estimulante da caspase 3 (Pa: 0,798 / Pi: 0,006), indutora da CYP3A4 (Pa: 0,785 / Pi: 0,008), inibidora da histidine quinase (Pa: 0,783 / Pi: 0,004), importante para os distúrbios hepáticos (Pa: 0,778 / Pi: 0,004). Dessa forma, percebe-se que a silibinina pode levar a prevenção e tratamento de várias doenças hepáticas, e atuar como protetora contra uma série de hepatotoxinas.
Esta citoproteção, que atua em vários mecanismos, ainda não é totalmente compreendida. No entanto, vários estudos têm mostrado que a silibinina atua na estabilização da membrana, antiperoxidação lipídica e, principalmente, como poderosa antioxidante capaz de sequestrar radicais livres e espécies reativas de oxigênio, resultando em melhora na maquinaria celular e aumentando o potencial antioxidante das células (BORGES, 2015).
Em outra revisão da literatura (BOGDAN-ALLEMANN, 2008), foi possível notar que a silibinina é um bioflavanóide extraído da fruta de Sylibum marianum muito utilizado por suas propriedades antialérgicas e estimulante do sistema circulatório. Por sua natureza fenólica, a silibinina, comportou-se como antioxidante capaz 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, fato este que comprova-se pelo estudo na Plataforma PASS online que evidenciou uma Pa: 0,817 e Pi: 0,003 para inibição de monofenol monooxigenase.

Tabela 2. Avaliação do potencial de atividade da silibilinina através do PASS online

Pa	Pi	Atividade
0,956	0,001	Eliminador de radicais livres
0,957	0,003	Agonista de integridade de membrana
0,939	0,002	Hepatoprotetor
0,914	0,005	Intensificador de expressão TP53
0,909	0,003	Inibidor da peroxidase lipídica
0,859	0,003	Antioxidante
0,797	0,004	Quimiopreventivo
0,743	0,005	Antimutagênico
0,798	0,006	Estimulante de caspase 3
0,785	0,008	Indutor de CYP3A4
0,783	0,004	Inibidor de histidina quinase
0,778	0,004	Tratamento de distúrbios hepáticos

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 demonstrou 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). Com base no estudo, pode-se observar a importância da silibilina, composto ativo principal de S. marianum frente à diversas patologias. Isso ilustra o potencial terapêutico dessa espécie vegetal.

Conclusão

O estudo in silico da silibilina demonstrou que este componente apresentou vários possíveis efeitos biológicos no corpo humano, bem como perfil de baixo risco teórico de apresentar citotoxicidade, sendo segura para uso terapêutico, sendo necessários mais estudos. Porém deve-se ressaltar que o estudo in silico permite uma avaliação prévia do perfil biológico dessa substância antes mesmo de serem sintetizados. Diante disso, a silibilina torna-se uma possível candidata ao desenvolvimento de uma agente ativo já que apresentou um perfil promissor para se tornar um fármaco, sendo necessários mais estudos para esclarecer seus mecanismos de ação.

Além disso, os resultados desse estudo demonstram que o uso da silibilina reduziu minimamente, mas sem relevância clínica, os níveis séricos de ALT e AST em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica constatados em estudos durante a pesquisa. Apesar das reduções observadas não traduzirem uma relevância clínica, podem sinalizar para uma possível estratégia terapêutica adicional no controle de Doença Hepatica Gordura Não Alcoólica (DHGNA). Portanto, não se pode afirmar que a silibilina possui essa atividade, porém a farmacologia computacional permitiu afirmar que existe um potencial terapêutico da silibilina para DHGNA, o que permite o avanço para estudos in vitro e in vivo mais aprofundados e com desenhos metodológicos mais adequados, com atenção especial na realização das etapas de planejamento e execução dos ensaios clínicos. Isso proporcionará evidências científicas mais consolidadas, podendo contribuir para uma maior segurança na indicação ou não de doses de silibilina a serem prescritas pelos profissionais de saúde habilitados.

Agradecimentos

À Universidade de Rio Verde e ao Programa de Iniciação Científica pela oportunidade.

Referências Bibliográficas

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.

DE ARAÚJO MEDEIROS, Kaline; DE SOUZA FERNANDES, Milen Maria Magalhães. O efeito terapêutico do cardo mariano para o tratamento de patologias hepáticas.

FLORA, K. et al. Milk thistle (Silybum marianum) for the therapy of liver disease. The American journal of gastroenterology, v. 93, n. 2, p. 139-143, 1998.

MACEDO, Jussara Alice Beleza et al. Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde: contribuição para profissionais prescritores. 2016.

MILAGRES, Eliana Alfenas Nogueira et al. Eficácia das plantas medicinais Cynara scolymus L. e Silybum marianum (L.) Gaertn em relação ao

dano hepático: um estudo de revisão. **VITTALLE--Revista de Ciências da Saúde**, v. 32, n. 3, p. 187-201, 2020.

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

SINGH, Rana; AGARWAL, Rajesh. Flavonoid antioxidant silymarin and skin cancer. Antioxid Redox Signal. 2002. v. 4: p. 655–663.

WAGNER, Hildebert; WIESENAUER, Markus. **Fitoterapia: fitofármacos, farmacologia e aplicações clínicas**. Pharmabooks, 2006.